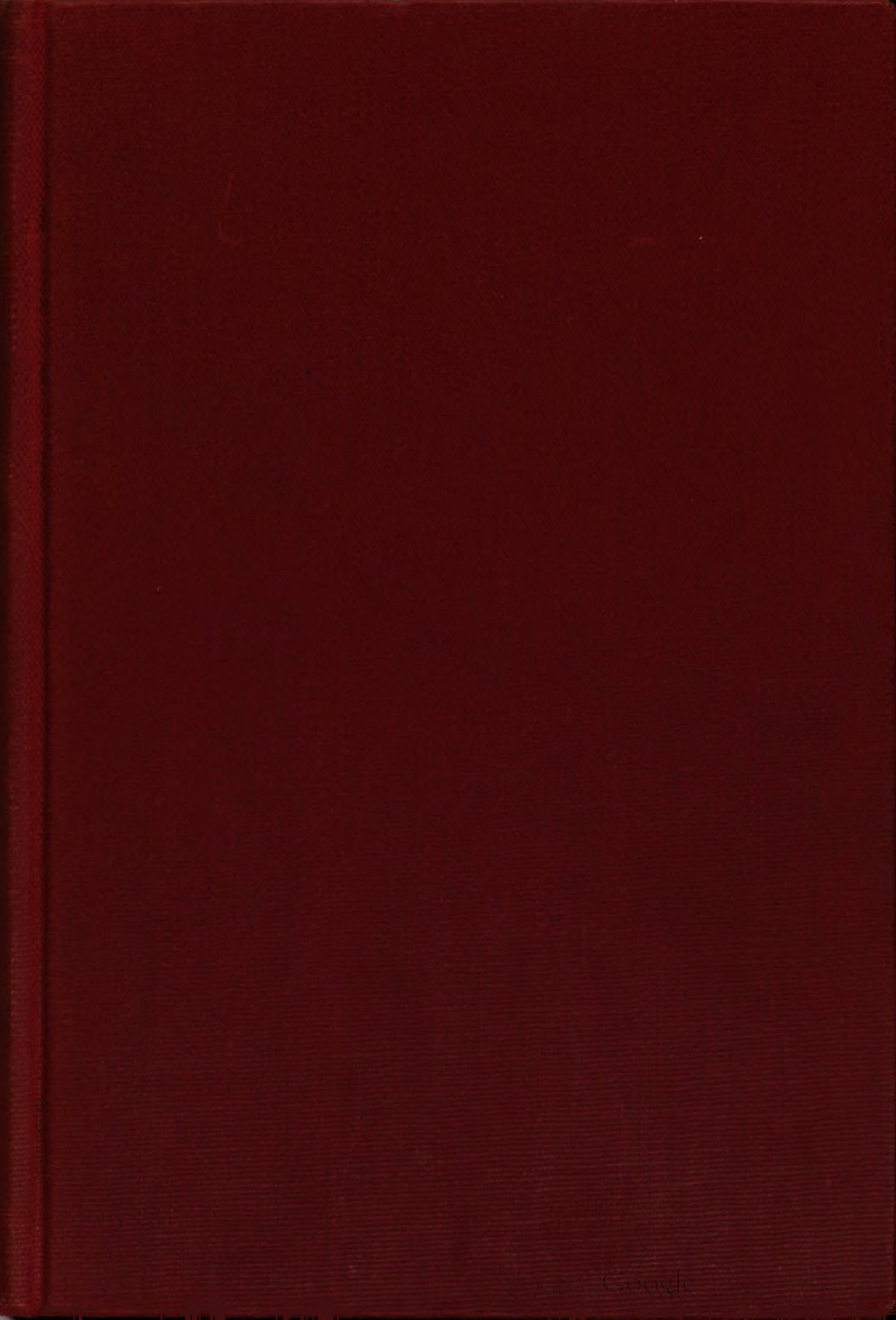



Digitized by Google

Zentralblatt
für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Begründet von E. Ziegler

herausgegeben von

Prof. Dr. Walther Fischer und Prof. Dr. Georg B. Gruber
in Jena in Göttingen

Einundneunzigster Band

Mit 289 Abbildungen im Text, 3 Tafeln und 1 Schema



JENA
VEB GUSTAV FISCHER VERLAG
1954



Veröffentlicht unter der Lizenznummer 2212
des Amtes für Literatur und Verlagswesen
der Deutschen Demokratischen Republik

Inhaltsverzeichnis.

Originalmitteilungen.



Sitzungsberichte.

Bücherbesprechungen.



Zum 70. Geburtstag

bringen Freunde und Schüler

Herrn Prof. Dr. Julius Wätjen

mit nachfolgenden Beiträgen

ihre Glückwünsche, Verehrung und ihren Dank

zum Ausdruck.

Berlin und Halle, den 19. Dezember 1953

L. Heinz Kettler H. Joachim Reiss

Zentralblatt
für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Bd. 91 Ausgegeben am 19. Dezember 1953 Heft 1/3

Originalmitteilungen.

(Aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen.)

Über Doppelbildungen des Magens.

Von **Friedrich Rolf Barner.**

Mit 2 Abbildungen im Text.

Doppelbildungen des Magens sind als Seltenheit anzusehen. Noch 1926 schrieb W. Koch im Handbuch von Henke und Lubarsch: „...und es ist fraglich, ob wirkliche Überzahlbildung am Magen schon beobachtet wurde. Es scheint, als wenn die Verdoppelung des Darmtraktus in der Hauptsache sich nur im analen Teil der primitiven Darmschleife, d. h. vom Gebiet des Ductus omphalomesentericus abwärts abspielt oder jedenfalls, bei der großen Seltenheit dieser Mißbildungen überhaupt, bisher einwandfrei nur in diesem Gebiet beobachtet wurde." — An der grundsätzlichen Richtigkeit dieser Feststellung scheint sich bis heute nichts geändert zu haben, trotz inzwischen beschriebener Befunde, die mehr oder weniger sicher als Doppelbildungen des Magens aufgefaßt werden können. Sie sind derart spärlich in der Literatur zu finden, daß demgegenüber die bestimmt seltenen Doppelbildungen anderer Abschnitte des Magen-Darmkanals nicht mehr als Besonderheiten erscheinen.

So fanden wir in der uns zugänglichen Literatur einen von Gjörup beschriebenen Fall von Verdoppelung des Ösophagus und Magens, der als ausgeprägteste und sicherste Doppelbildung des Magens den zystischen Bildungen in der Bauch- und Brusthöhle gegenübersteht, die zwar mit Magenschleimhaut ausgekleidet und häufig sogar mit typischen sogenannten peptischen Geschwüren vorgefunden worden sind, sich aber in ihrer Topographie sowie dem fehlenden Anschluß an den Magen-Darmkanal doch von jenem Doppelmagen sehr entfernen, wie ihn Gjörup angibt. Bevor nun auf die veröffentlichten Fälle weiter eingegangen werden soll, sei eine eigene Beobachtung aus dem pathologischen Institut der Universität Halle mitgeteilt, die uns Gelegenheit bietet, jene morphologischen Befunde zu untersuchen, die wohl als Doppelbildungen des Magens auf Grund der anatomischen Verhältnisse bezeichnet werden können, auch wenn wohl nicht immer sicher feststeht, ob diese Benennung entwicklungsgeschichtlich eine Bestätigung finden wird.

Klinik (Auszug aus dem Krankenblatt der Chir. Univ.-Klinik Halle [Saale] Chefstation):

Der Knabe W. T., geb. 25. 2. 1951, kommt in schlechtem Allgemeinzustand wegen eines fraglichen großen Bauchtumors zur Aufnahme, nachdem er in einer anderen Klinik unter der Verdachtsdiagnose Abdominaldrüsentuberkulose mit Streptomycin erfolglos behandelt worden war. Zunächst läßt sich der fragliche Tumor röntgenologisch nicht erfassen und eine Zugehörigkeit weder zum Darmtrakt noch zur Niere feststellen, so daß an eine Pankreaszyste oder einen retroperitonealen Tumor gedacht wird. Um den Befund des prall elastischen Tumors von Mannsfaustgröße im Bereich des rechten Oberbauches, der keine ausgesprochene Atemverschieblichkeit erkennen läßt, zu klären, wird operativ

vorgegangen (5. 11. 1951). Dabei stößt man medial der nicht veränderten Milz auf einen nicht völlig gefüllten zystenartigen Hohlkörper, der zunächst als Magen imponiert. Da eine radikale Entfernung dieses Gebildes zu eingreifend für das schwächliche Kind sein würde, wird die Zyste geöffnet, drainiert und die Öffnung als Fistel mit Drain in die Bauchdecken eingenäht.

Es entleert sich dann schleimige, saure Flüssigkeit mit schwarzem Bodensatz aus der Fistel, in der Magensäure, Labferment und (als Bodensatz) Blut nachgewiesen werden. Bei einer Fistelfüllung ergibt sich röntgenologisch ein Zusammenhang mit dem Magen-Darmtrakt in Kardiahöhe. Am 12. 5. 1953 hat sich der Zustand des Kindes soweit gebessert, daß operativ eine Anastomose zwischen dem unteren Anteil des divertikelartigen Gebildes und dem pylorusnahen Anteil des Magens angelegt wird. Hierdurch hat es als zweiter Magen, parallel zum eigentlichen Magen liegend, eine untere Rückflußmündung in den Magen-Darmkanal. Am 13. 5. 1953 verstarb das Kind.

Pathologische Anatomie (Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 381/53 vom 13. 5. 1953):

76 cm lange Leiche eines 2 Jahre alten Knaben in abgemagertem Ernährungszustand. Blasse Haut, fahlgraue Lippen. Blaurötliche wegdrückbare Totenflecke über den abhängigen Körperpartien. Totenstarre im Kiefergelenk sowie den Gelenken der oberen und unteren Extremitäten vorhanden. Pupillen seitengleich, mittelweit, rund. Vernähter 16 cm langer medianer Oberbauchschnitt. In der linken Axillarlinie, auf der Mitte zwischen Rippenbogen und Darmbeinkamm gelegene afterartige Körperöffnung, aus der ein Drainierschlauch herausragt. Vergrößerung und Verformung des Hirnschädels mit starker Vergröberung beider Stirnbeinhöcker und Ausbildung eines hohen Kurzschädels. Keine Kopfsektion (von den Eltern verweigert).

Brusthöhle: Zwerchfellstand rechts und links 5. Rippe. Situs regelrecht. Pleura spiegelnd glatt, kein Erguß und keine Verwachsungen. Herzbeutelblätter glatt, keine Verwachsungen. Kein Erguß im Herzbeutel. Herz etwa leichenfaustgroß, rechter Vorhof erweitert. Feuchter gelbrötlicher, etwas glasiger Herzmuskel. Kammerwandstärke rechts 2 mm, links 8 mm. Endokard und Klappen zart und regelrecht. Foramen ovale geschlossen. Intima der großen Arterien glatt, weißgelblich. Lungenober- und Schnittflächen hellrot, luftkissenartige Konsistenz des Lungengewebes. Im Bereich beider Lungen stecknadelkopfgroße Blasen in einzelnen randnahen Interstitien. In der Umgebung beider Hili sowie in den basalen und paravertebralen Bezirken beider Lungen einzelne bis linsengroße blaurote, etwas eingesunkene Partien. Trachea und Bronchien mit rötlicher, schleimbedeckter Schleimhaut ausgekleidet. Thymus klein, weißlich (2 g). Kleine weiße Lymphknoten mit feuchter Schnittfläche im Lungenabflußgebiet. Tonsillen reiskorngroß, weißlich, ohne Pfröpfe. Kehlkopf und Ösophagus unverändert. Schilddrüse seitengleich gelappt, rotbraun gekörntes Gewebe.

Bauchhöhle: Peritoneum spiegelnd glatt, kein Erguß, keine Beläge, keine Verwachsungen. Links des Magens liegendes magenförmiges, von grob gefälteter Schleimhaut ausgekleidetes Hohlorgan von 15 cm Länge; 35 cm unterhalb seines an die linke Zwerchfellkuppel heranreichenden oberen Poles durch eine kleinfingerdurchgängige, 1 cm unterhalb der Cardia in die linke Seite der Magenhinterwand mündende Kommunikation mit dem Magenlumen in Verbindung stehend. Die mediale Begrenzung wird in etwa Handtellergröße durch eine septumartige Trennwand zum Magen gebildet. Sonst sind alle Außenflächen frei und serosagedeckt. 4,5 cm oberhalb des unteren Poles laterale Vernähung mit der seitlichen linken Bauchwand in der Axillarlinie und Einmündung eines durch die Haut geführten Schlauchdrains. 1 cm oberhalb des unteren Poles Operationsnaht einer kleinfingerdurchgängigen Anastomose mit dem Canalis pyloricus ventriculi. Sondendurchgängiger 4 cm langer, starkwandiger, im Fettgewebe liegender rohrartiger Verbindungskanal zwischen dem medialen Anteil des unteren Poles und der linken Duodenalwand, 3,5 cm unterhalb des Pylorus in den Zwölffingerdarm einmündend und mit weißgeblicher glatter Schleimhaut ausgekleidet. Kreisrunder Schleimhautdefekt an der medialen Wand des Hohlorganes, 1 cm unterhalb des oberen Poles. 3 mm hohe leistenartige Schleimhautquerfalte, horizontal von der Kommunikation mit dem Magenfundus über die Hinterwand des oberen Anteiles des Hohlgebildes verlaufend (Abb. 1 und 2). Sulzige Auftreibung der Schleimhaut des gesamten Magen-Darmkanals mit Vergröberung des Oberflächenreliefs aller Abschnitte.

Appendix 3 cm lang, frei beweglich, aufschneidbar, ohne Inhalt, mit glatter weißer Schleimhaut ausgekleidet. Lymphatisches Gewebe der Darmschleimhaut sehr zart, schwach ausgebildet. Kleine weiße Mesenteriallymphknoten mit feuchter glatter Schnittfläche. Geformter gelber

Stuhl in Sigma und Rektum. Blaßgelbliche, etwas glasige Leber (305 g). Gallenwege durchgängig. Mäßige Füllung der Gallenblase mit gelblicher fadenziehender Flüssigkeit. Pankreas mit regelrecht gelappter Ober- und Schnittfläche. Nebennieren (je 0,75 g) von blaßgelblicher Rinde und grauem Mark. Nieren (rechts 9 g, links 11 g) blaßgelblichrot, etwas glasig, deutliche Markrindengrenze, Rinde nicht verschmälert. Nierenbecken mit zarter weißer Schleimhaut ausgekleidet, nicht erweitert. Harnblase unverändert. Milz (16 g) mittelfest, glatte Kapsel, etwas Pulpa von der Schnittfläche abstreifbar. Hoden im unteren Viertel des Leistenkanals, ohne Veränderungen. Gelenke nach Lösung der Totenstarre frei beweglich. Keine Veränderungen der Knorpelknochengrenzen an den Rippen sowie der am rechten Oberschenkelknochen. Rotes Wirbelkörpermark.

Gesamtbefund: Kongenitale fragliche Doppelbildung des Magens mit links vom normalen Magen gelegenem zweiten Magen von 15 cm Länge. Mit Ausnahme einer kleinfingerdurchgängigen Anastomose 3,5 cm unterhalb seines oberen Poles mit der linken Seite der Magenhinterwand (1 cm unterhalb der Kardia) — Sonde *A* auf Abb. 2 — sowie einem sondendurchgängigen pylorusartigen Kanal vom medialen Anteil des unteren Poles



Abb. 1. Der aufgeschnittene fragliche Doppelmagen von vorn. Rechts der eigentliche Magen mit regelrecht einmündendem Ösophagus sowie anschließendem Duodenum. Links davon Magen II mit der oberen Kommunikation zum Magen I, weitere Einzelheiten im Text.



Abb. 2. Das Doppelgebilde mit durch eingelegte Sonden kenntlich gemachten Verbindungen. — Sonde *A*: Kardianahe Kommunikation zwischen Magen I und II. — Sonde *B*: Kanalartiger Pylorus von Magen II zum Duodenum. — Sonde *C*: Operative Fistel von Magen II durch die linke seitliche Bauchwand. — Sonde *D*: Operative untere Anastomose zwischen Magen I und II. — Im obersten Teil der Medianwand des II. Magens das Ulkus, darunter die quer verlaufende Schleimhautfalte über die Hinterwand des Magens II.

zum Anfangsteil des Duodenums — Sonde *B* auf Abb. 2 — keine natürlichen Öffnungen des zweiten Magens. Allseitig serosabedeckte typische Magenwand mit Ausnahme einer handtellergroßen medialen Fläche, auf der die Wand des eigentlichen Magens mit der des zweiten Magens ein gemeinsames Septum bildet. Völlige Auskleidung des Doppelmagens mit regelrechter Schleimhaut. 3 mm hohe leistenartige Schleimhautquerfalte von der kardianahen Kommunikation über die Hinterwand des zweiten Magens verlaufend. Linsengroßes Schleimhautulkus an der medialen Wand des oberen Poles des zweiten Magens. Chronische Gastritis im Magen II.

Zustand nach Anlegung einer Fistel 4,5 cm oberhalb des unteren Poles des zweiten Magens durch die linke seitliche Bauchwand Ende 1952 — Sonde *C* auf Abb. 2 — sowie einer unteren Rückflußanastomose zwischen unterem Pol des zweiten Magens und dem

Canalis pyloricus ventriculi — Sonde *D* auf Abb. 2 — vor einem Tage. Regelrechte Operationsverhältnisse. Allgemeine Anämie, Kachexie. Schleimig-seifige Gastro-Entero-Colitis mit allgemeinem Darmwandödem. Ödem von Leber und Nieren. Caput quadratum; keine Zeichen für bestehende Rachitis. Involution des Thymus, geringe Atrophie des lymphatischen Gewebes in Dünn- und Dickdarm. Kleine Mesenteriallymphknoten. Ödem des Herzmuskels. Schleimige Tracheo-Bronchitis. Einzelne feinfleckige zentrale, paravertebrale und basale Lungenatelektasen. Akutes Emphysem der übrigen Bezirke beider Lungen mit dem Befund des interstitiellen Emphysems beiderseits. Leistenhoden beiderseits. Reduzierter Lipoidgehalt der Nebennierenrinde. Keine Kopfsektion.

Hauptleiden: Kongenitale fragliche Doppelbildung des Magens. Zustand nach alter operativer Anlegung einer Magenfistel vom zweiten Magen durch die linke Bauchwand sowie frischer Anlegung einer unteren Rückflußanastomose zwischen Magen I und II. Schleimhautulkus im zweiten Magen. Gastro-Entero-Colitis.

Todesursache: Postoperatives Herzversagen bei Anämie und Kachexie.

Die mikroskopische Untersuchung hatte folgende Ergebnisse:

Fundusteil des zweiten Magens: Von innen nach außen aus Mukosa, Submukosa, Muscularis propria und Serosa aufgebaute Wandung. Die Schleimhaut ist von einem einschichtigen Zylinderepithel bedeckt, das oberflächlich zum Lumen hin nekrotisch ist. Die Drüsen sind einmal typische Fundusdrüsen mit engen Lumina und zahlreichen Belegzellen. An einer anderen Stelle des Fundusanteiles (oberer Pol des zweiten Magens) enthält die Schleimhaut weitlumige, verästelte Drüsen mit hellem, hohem Zylinderepithel, die den Kardiadrüsen sehr ähneln. Die Schleimhaut ist im Bereich der Fundusdrüsen diffus lymphozytär durchsetzt, weist aber auch einige knotenförmige Lymphozytenansammlungen auf. Im Bereich der Drüsen vom Kardiatyp liegen gut abgegrenzte Lymphknötchen; hier ist die diffuse lymphozytäre Infiltration lockerer. Eine gut ausgebildete Muscularis mucosae grenzt die Schleimhaut gegen die aus lockerem Bindegewebe aufgebaute gefäßführende Submucosa ab. Die Muscularis propria besteht aus längs und quer verlaufenden kräftigen Muskelfaserbündeln mit dazwischenliegendem lockeren gefäßführenden Bindegewebe. Nach außen folgt die serosagedeckte, aus lockerem, stellenweise Fettgewebe enthaltendem Bindegewebe bestehende Mukosa.

Korpusteil des zweiten Magens: Wandaufbau aus Schleimhaut, Submukosa, Muskelschicht und Serosa. Die oberflächlich nekrotische Schleimhaut zeigt englumige, reichlich Belegzellen enthaltende Fundusdrüsen. Die Mukosa ist locker lymphozytär infiltriert, an ihrer Basis liegen einzelne kleine Lymphknötchen. Die auf die Muscularis mucosae folgende Submukosa besteht aus lockerem Bindegewebe und zum Teil stark blutgefüllten und etwas erweiterten Gefäßen. Die Muskelschicht zeigt kräftige Muskelfaserbündel, die in der Mitte vorwiegend ringförmig verlaufen, außen und innen gemischten Verlauf aufweisen. In der serosagedeckten, aus lockerem Bindegewebe aufgebauten und einzelne Blutgefäße enthaltenden Subserosa liegt vereinzelt Fettgewebe.

Gemeinsame Wand zwischen Magen I und II: Beiderseits außen Schleimhaut mit englumigen, belegzellhaltigen typischen Fundusdrüsen. Die Schleimhaut des ersten Magens zeigt sehr lockere diffuse lymphozytäre Infiltration, die des zweiten Magens ist etwas stärker mit Lymphozyten durchsetzt. Die Muscularis mucosae ist auf beiden Seiten deutlich ausgeprägt. Die gefäßführende, aus lockerem Bindegewebe aufgebaute Submukosa zeigt auf beiden Seiten keine Veränderungen. Als mittelste Schicht findet sich eine breite Muscularis propria, die aus kräftigen Muskelfaserbündeln und schmalen gefäßführenden Interstitien aufgebaut ist.

Kanal zwischen Magen II und Zwölffingerdarm: An das zentrale Lumen angrenzende, mit einschichtigem Zylinderepithel gedeckte Schleimhaut. Bis zu ihrer Basis weitlumige, mit gleichmäßig hellen zylindrischen Zellen ausgekleidete Drüsen vom Typ der Pylorusdrüsen in der Mukosa. Keine Becherzellen. Keine Lymphozytenansammlungen in der Schleimhaut. In der Muscularis mucosae einzelne tubulöse Drüsen, die aber nicht in die Submukosa hineinreichen. Der locker bindegewebigen, einzelne Blutgefäße enthaltenden Submukosa folgt nach außen eine Muskelschicht, deren Muskelfaserbündel innen ge-

mischt, in der Mitte vorwiegend ringförmig, außen mehr längsgerichtet verlaufen. Die Muskelfaserbündel zeigen sehr wechselnde Stärke, wie auch das dazwischenliegende gefäßführende Interstitium von stark wechselnder Breite ist. Nach außen folgt Fettgewebe.

Schleimhautulkus im oberen Pol des zweiten Magens: Alle Wandschichten bis in die durch gefäßreiches, locker rundzellig infiltriertes, junges Bindegewebe verbreiterte Submukosa durchbrechendes Ulkus. Breiter lateraler Granulationsgewebswall. Einzelne nekrotische Gewebsfetzen am Ulkusgrund sowie an den Seitenwänden. Keine stärkere Hypertrophie der lymphozytär infiltrierten Fundusschleimhaut an den Ulkuswänden.

Pankreas: Regelrechtes, lappig gebautes azinöses Drüsengewebe mit reichlich Langerhansschen Inseln. Keine pathologischen Veränderungen.

Kurz zusammengefaßt läßt sich der Fall wie folgt umreißen:

Bei einem 8 Monate alten Knaben wird wegen unklarem Oberbauchtumor laparotomiert und ein magenartiges Hohlorgan vorgefunden. Das zystische Gebilde liegt neben dem eigentlichen Magen und wird eröffnet, drainiert und die Öffnung als Fistel in die Bauchdecken eingenäht. Aus der Fistel entleert sich Magensaft mit Salzsäure und Labferment sowie Blut. Nachdem röntgenologisch ein Zusammenhang zwischen der Zyste und dem oberen Magen festgestellt wurde, wird operativ eine Anastomose zwischen dem unteren Anteil des zystenartigen Gebildes und dem pylorusnahen Bezirk des Magens angelegt. Am Tage nach der Operation verstarb das Kind im Alter von 1 Jahr und 9 Monaten.

Bei der Sektion findet sich ein links vom Magen liegendes magenförmiges Hohlorgan, das in seinem oberen Anteil mit dem Magen kommuniziert. Als untere Fortsetzung weist dieses Gebilde einen sondendurchgängigen Kanal zum Duodenum auf. Das Hohlorgan ist mit Ausnahme seiner medialen Begrenzung allseitig serosagedeckt. Medial grenzt es an den Magen, hier besteht eine gemeinsame Wand, die histologisch wie zwei mit ihrer Muscularis propria verschmolzene normale Magenwände aufgebaut ist. Das Hohlgebilde ist allseitig mit Magenschleimhaut ausgekleidet, die im oberen Pol Drüsen von der Art der Kardiadrüsen, sonst typische Fundusdrüsen enthält. Im oberen Pol dieses zweiten Magens befindet sich ein Schleimhautulkus. Der Verbindungskanal zum Duodenum gleicht histologisch einem rohrartig verengten und verlängerten Pylorus; lediglich das lymphatische Gewebe fehlt ihm.

Es ergibt sich die Frage, ob es sich um eine Doppelbildung des Magens handelt, oder ob eine andere Anomalie, vielleicht infolge eines sekundär gewonnenen Anschlusses an das Duodenum, eine solche Doppelbildung vortäuscht.

In der uns zugänglichen Literatur fanden wir lediglich einen Fall von Verdoppelung des Magens angegeben, der unserer Beobachtung etwa vergleichbar ist. Gjörup beschreibt eine von ihm als partielle Zwillingsbildung aufgefaßte Magenmißbildung bei einem 17 Tage alten weiblichen Säugling, bei der zwei vollständig voneinander getrennte Speiseröhren sowie eine Verdoppelung des Magens vorgefunden wurden. Die Trennung der beiden Mägen erfolgte durch ein Septum, das histologisch aus einer gemeinsamen Muskelschicht sowie auf jeder Seite aus je einer Submukosa und Mukosa aufgebaut war. Der linke Magen mündete durch einen Pylorus in das Duodenum, während der rechte Magen blind endete.

Demgegenüber fanden wir bei unserem Falle eine regelrechte Mündung des rechten Magens durch einen Pylorus in den Zwölffingerdarm, während der linke Magen zwar nicht blind endete, aber lediglich durch einen eben sondendurchgängigen Kanal, der feingeweblich etwa einem röhrenförmig ausgezogenen Pylorus entspricht, funktionell aber bedeutungslos gewesen sein dürfte, mit dem eigentlichen Duodenum in Verbindung stand. Zeigt unser Fall im Vergleich zu der Beobachtung von Gjörup so einen Fortschritt in Richtung der vollkommeneren Doppelbildung im Bereich der Einmündung in den Darmkanal auf, so bleibt er hinter dem Gjörupschen Fall in der Ausbildung der vorgeschalteten Abschnitte zurück. Dort Doppelbildung des Ösophagus, demgegenüber bei uns nur eine hochsitzende Kommunikation der beiden Mägen, deren einer im oberen Pol blind endet. Der Aufbau der Trennungswand an der Berührungsfläche zwischen Magen I und Magen II entspricht in beiden Fällen einander. In der Mitte befindet sich eine gemeinsame Muskelschicht, der nach beiden Seiten je eine Submukosa und darüber regelrechte Magenschleimhaut folgen.

Bevor wir die geschilderte Ausbildung eines mehr oder weniger vollständigen zweiten Magens mit anderen Anomalien im Bauch- und Brustraum vergleichen, müssen wir eine Abtrennung gegen jene Ausbuchtungen des Magens vornehmen, die als Magendivertikel immer wieder einmal zur Beobachtung kommen (Müller, Winter). Eine Übersicht über die Häufigkeit von Magendivertikeln gibt Winter. Bis 1951 fand er in der Literatur 291 Magendivertikel angegeben, von denen 217 (= 74,6 %) in Kardianähe gefunden worden sind. Während man als „falsche Divertikel" solche Ausbuchtungen bezeichnet, die in ihrer Wand nicht alle Schichten der normalen Magenwand aufweisen, faßt man als „echte" oder „wahre" Divertikel jene zusammen, deren Wandaufbau vollkommen mit dem des regelrechten Magens übereinstimmt. Gegen die Auffassung, die wahren Divertikel seien angeboren und die sogenannten falschen Divertikel erworben, wendet sich auf Grund seiner Befunde Tonelli, und auch M. A. Schmid setzt sich mit der unbefriedigenden Einteilung der Divertikel des Magens und Zwölffingerdarmes auseinander. Für uns ist die grundlegende Arbeit von Lauche über die embryonalen Epithelknospen, die noch aus pluripotenten Zellen bestehen, sowie deren Entwicklung zu dysontogenetischen Heterotopien wichtig. Diese Epithelknospen können zur Divertikelbildung führen, aber auch zystische Gebilde können aus ihnen hervorgehen. Solche Magendivertikel sind ebenfalls mit Magenschleimhaut ausgekleidete Hohlräume im Oberbauch, die mit dem Magen in Kommunikation stehen. Im Gegensatz zu der Beobachtung von Gjörup haben die Divertikel des Magens jedoch keinen einmündenden Ösophagus. Und unser Fall unterscheidet sich von ihnen durch seinen wenn auch rudimentären, so doch eindeutig ausgebildeten schlauchförmigen Fortsatz, der eine Kommunikation nach unten zum Duodenum bildet.

Wenn wir also schon auf Grund der makroskopischen Befunde eine Unterscheidung zwischen unserer Beobachtung und einem Divertikel des Magens befürworten, so muß doch die Möglichkeit eines Zusammenhanges eingeräumt werden, wie sie zuletzt von Donovan und Santulli an Hand mehrerer eigener Beobachtungen von Duplikationen im Bereich des Verdauungstraktes betont wurde. Embryonale Divertikelbildungen, die normalerweise im Verlauf der weiteren Entwicklung zurückgebildet werden, könnten, wenn sie sich weiterentwickeln und sekundär Anschluß an andere Abschnitte des Magen-Darmkanals gewinnen, ebenfalls zu Bildungen führen, die dem entsprechen, was wir vom Divertikel zu unterscheiden bemüht sind. Endgültige Klärung kann hier nur die Embryologie bringen, und aus diesem Grunde möchten wir die Bezeichnung „Doppelbildung" lediglich rein beschreibend auf einen anatomischen Gegenwartsbefund anwenden, ohne damit die zu diesem Befunde führenden entwicklungsgeschichtlichen Vorgänge festlegen zu wollen.

Schließlich kann auch einmal eine Hohlraumbildung im Oberbauch vorliegen, die gerade dem röntgenologisch untersuchenden Kliniker wegen ihres Zusammenhanges mit dem Magen ein Magendivertikel vortäuschen kann. Solch eine Beobachtung hat v. Törne mitgeteilt. Ein etwa 4 Jahre altes Ulkus im Fundus ventriculi war in die Milz eingebrochen und hatte dort einen großen Hohlraum geschaffen, der mit dem Magenlumen in breiter Kommunikation stand und röntgenologisch als Magendivertikel imponierte, bis sich dann eine 9 : 10 cm messende „peptische Milzkaverne" von kugeliger, fast glattwandiger Gestalt fand. So leicht solche Befunde auf dem Sektionstisch manchmal geklärt werden, so große Schwierigkeiten können sie der klinischen Diagnostik bereiten.

Die Abgrenzung gegen reine Magendeformitäten kann ebenfalls besonders dem Kliniker schwer fallen. Hier ist zunächst der sogenannte Sanduhrmagen zu nennen, der auch angeboren vorkommen kann. Als ausgesprochene Mißbildung im engeren Sinne hat ihn Saake beschrieben; er fand bei seinem Fall Muskelfaserbündel in das Ligamentum gastro-hepaticum ziehen. Aber auch fötale Magenulzera oder fötale Peritonitiden werden für den angeborenen Sanduhrmagen verantwortlich gemacht. Als Unterscheidung gegen den durch ausgeheilte Ulzera im postnatalen Leben entstandenen Sanduhrmagen werden für den angeborenen Sanduhrmagen im Bereich der Stenose unveränderte Magenschleimhaut, keine pathologischen Veränderungen im Bereich der Magenwandschichten sowie nicht entzündlich verdickte Serosa gefordert (Hauser). Ebenso kann der von Ohligmacher beschriebene „Vormagen" differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Hier findet sich ein vorgeschalteter magenartiger Hohlraum vor dem Magen, direkt oberhalb des

Zwerchfelles. Weiter ist hier noch die kongenitale Magenektopie anzuschließen, eine Folge ausgebliebener Senkung der Magenanlage im frühembryonalen Leben, so daß der Magen bei verkürztem Ösophagus noch in der Brusthöhle liegt; ein Befund, der zu trennen ist von dem durch eine Zwerchfellhernie sekundär in den Thorax gelangten Magen (H. H. Weber).

Besonderes Interesse beanspruchen jene mit Magenschleimhaut ausgekleideten Zysten im Oberbauch, die geschlossene Gebilde darstellen. So beschreibt Rosset eine Beobachtung, bei der er eine neben der Magenhinterwand zwischen Magen und Milz gelegene kleinapfelgroße Zyste gefunden hat, deren Wand an einer Stelle mit der Magenwand verwachsen war, und die mit Magenschleimhaut ausgekleidet war. Dieses als zweiter Magen gedeutete Gebilde stand weder mit dem „Hauptmagen" in Kommunikation, noch hatte es Anschluß an Duodenum oder Dünndarm. Eine weitere, als dritter Magen aufgefaßte, ebenfalls kleinapfelgroße Zyste befand sich an Stelle des fehlenden Pankreasschwanzes, sie war ebenso mit Magenschleimhaut ausgekleidet und stand mit dem Pankreaskopf durch einen rudimentären Gang in Verbindung. Ein peptisches Geschwür am unteren Pol dieser magenartigen Zyste war in das Querkolon eingebrochen.

Wie schwer es sein kann, eine Doppelbildung des Magens gegen eine dem Magen direkt anliegende magenartige Zyste (Enterocystis gastrica) abzugrenzen, zeigt ein von Krähann beschriebener Fall eines 20 Monate alten Mädchens. Ein hinter dem Magen liegendes Hohlorgan sezerniert typischen Magensaft (freie und gebundene Salzsäure, Pepsin und Chymosin). Das Hohlgebilde ist mit seinem Lumen nicht an den Magen-Darmkanal angeschlossen, sondern allseitig blind endend. Es liegt mit dem Magen in einer gemeinsamen Serosahülle. Krähann faßt diesen Befund als Doppelbildung des Magens auf. Eine andere, von A. K. Schmauß geschilderte kongenitale Magenzyste bei einem 2 Jahre alten Mädchen wurde alle 4 Wochen als Tumor im Oberbauch tastbar, verschwand dann aber wieder nach starkem Erbrechen. Die Laparotomie ergab eine kleinapfelgroße Zyste am Pylorusabschnitt der Magenhinterwand. Die alle 4 Wochen auftretenden Erscheinungen werden als Zeichen jeweiliger Perforation in den Magen erklärt. Die histologische Untersuchung der Zyste ergab Pyloruswand mit hypertrophierter Muskulatur.

Aber auch in der Wand des eigentlichen Magens können ähnliche zystische Hohlräume vorgefunden werden. Der von J. v. Karger beschriebene Fall einer solchen Magenwandzyste (Abmessungen 4,5 : 2,5 : 2 cm), die zwischen der Submukosa und der Tunica muscularis des Magens lag, muß hier erwähnt werden. Die Innenauskleidung bestand aus einem meist einschichtigen, kubischen bis zylindrischen Epithel, stellenweise fanden sich schleimbildende Drüsen. Diese Wandzysten sind als dysontogenetische Heterotopien von Lauche auf die weit verbreiteten embryonalen Epithelknospen und Divertikel zurückgeführt worden.

Oft ist es schwer zu entscheiden, ob eine Doppelbildung oder ein Divertikel vorliegt. Histologisch zeigen diese Gebilde alle Wandschichten des Abschnittes aus dem Magen-Darmkanal, zu dem sie gehören, und man kann sie daher als wahre Divertikel bezeichnen. Andererseits veranlassen Form, Ausdehnung und die Art des oberen und unteren oder auch des einzig vorhandenen Anschlusses an den Magen-Darmtrakt gelegentlich die Annahme einer Doppelbildung. Zorzi hat in jüngster Zeit zu dieser Frage an Hand eigener Beobachtungen Stellung genommen und dabei vier Kriterien angegeben, die eine Unterscheidung echter Divertikel von Doppelbildungen am Darm ermöglichen sollen. Zunächst faßt er alle Gebilde von mehr als 30 bis 35 cm Länge als Doppelbildungen auf. In der Form verlangt er Übereinstimmung mit dem Mutterdarm; Serosaüberzug, Mesenterium und beim Kolon auch Tänien müssen vorhanden sein. Histologisch weisen Divertikel wie Doppelbildung sämtliche normal vorhandenen Wandschichten auf, für die Doppelbildung verlangt Zorzi aber auch noch ihre regelrechte Anordnung. Schließlich soll eine Doppelbildung achsenparallel zum Ursprungsdarm verlaufen.

Diese Merkmale sind für den Darm aufgestellt worden, lassen sich jedoch in entsprechender Abwandlung auch auf den Magen anwenden. Man wird dann nur den ersten Punkt, der eine Länge von 30 bis 35 cm für die Doppelbildung fordert, abwandeln müssen. Auf den Magen angewendet, könnte er eine annähernde Größengleichheit zum normalen

Magen der betreffenden Altersstufe oder Körpergröße fordern, wenn man nicht, noch einfacher, die beiden als Magen anzusprechenden Gebilde vergleicht und annähernde Übereinstimmung der Größe des eigentlichen Magens mit der der fraglichen Doppelbildung verlangen will. Die weiteren Kriterien (Formgleichheit, gleicher histologischer Aufbau, Achsenparallelität) lassen sich zwanglos auch auf die Verhältnisse am Magen anwenden.

Bevor wir uns mit der Eingliederung und Deutung unserer Beobachtung befassen, haben wir eine Reihe für unsere Auffassung des Falles wichtiger Fehlbildungen des Anfangsteiles des Magen-Darmkanales zu erwähnen, die oberhalb des Zwerchfelles, also im Brustraum, gelegen sind und doch gewisse Beziehungen zum Magen annehmen lassen.

Von den intrathorakalen Zysten sind für uns nur diejenigen von Bedeutung, deren Herkunft vom Vorderdarm oder dessen Abkömmlingen auf Grund der anatomischen Wandverhältnisse angenommen werden muß (W. Fischer). Die dem Respirationstrakt zugeordneten Zysten mit eindeutigem Wandaufbau (Epitheltyp, Knorpel) können wir ebenfalls vernachlässigen. Aber schon die Thoraxzysten mit gemischten, von Stelle zu Stelle wechselnden Wandverhältnissen beanspruchen unser Interesse. Mit Coesfeld kann man sie als Abkömmlinge des Vorderdarmes aus der Zeit vor dessen Trennung in Luft- und Speiseröhre auffassen. So erklärt sich die bald an Speiseröhre, bald an Luftröhre erinnernde histologische Struktur zwanglos. Welche Überraschungen der feingewebliche Aufbau von Anomalien in diesem Bereich bieten kann, beweist ein von Reeke beschriebener Fall. Bei einem 13jährigen Mädchen, das an Bronchiektasen sowie einer Erweiterung des Ösophagus erkrankt war, fand sich auf dem Sektionstisch eine hochgradige Kardiastenose, deren histologische Untersuchung Knorpelgewebe in der Kardiawand ergab. Nach Anders können auch von der Speiseröhre ausgehende Epithelproliferationen beim menschlichen Embryo zu Abschnürungen und pseudodivertikelähnlichen Bildungen führen.

Guillery hat eine in die Wirbelsäule eingewachsene mediastinale „Vorderdarmzyste" mit an Ösophaguswand erinnerndem histologischen Aufbau beschrieben. Seydl berichtet über eine kongenitale kleinpflaumengroße Magenwandzyste (histologisch Fundusmagenschleimhaut, regelrechte Magenwandschichten) im unteren Mediastinum zwischen Ösophagus und rechtem Lungenunterlappen, von der aus ein Ulcus pepticum in die Lunge perforiert war. Solche intrathorakalen Magenwandzysten, die meist schon im frühen Säuglingsalter klinische Erscheinungen machen, führen häufig peptische Geschwüre, die dann perforieren. Von den vier Fällen, die Veeneklaas, van Zeben, Reerink und Tegelaers beschreiben, zeigten drei Zysten Ulkusperforation in die Lungen! Christoffersen erwähnt bei seinen 18 ausgewerteten Fällen von magenschleimhautführenden Thoraxzysten neun „aktive" Zysten, deren Schleimhaut Salzsäure bildete. Von diesen aktiven Zysten führten zwei durch Bildung peptischer Ulzera zu tödlichen Komplikationen.

Diese Zysten sind oft mit der Umgebung verwachsen (Wirbelsäule, Ösophagus, Pleura, V. azygos, Vagus), sie können sehr groß werden (von der Lungenspitze bis zum Zwerchfell reichend!) und treten häufig in Kombination mit einem mangelhaften Schluß von Wirbelkörpern und -bögen im Bereich der unteren Hals- und oberen Brustwirbelsäule auf. Veeneklaas, van Zeben, Reerink und Tegelaers führen dieses Zusammentreffen darauf zurück, daß im Verlaufe der Entwicklung die Trennung der Chorda dorsalis vom Darmrohr an der betreffenden Stelle unterbleibt, wodurch die Abschnürung eines zur Zyste sich ausbildenden Teiles des späteren Magens erfolgen soll. Dieser abgeschnittene Magenteil könnte an der entwicklungsgeschichtlichen Senkung des Magens durch seine Fixierung an der mißgebildeten Wirbelsäule nicht teilnehmen, wodurch dann die thorakale Magenwandzyste im Brustraum verständlich erscheint. Die von Christoffersen zusammengestellten 18 Magenwandzysten lagen stets im hinteren Mediastinum.

Die Einordnung der vielen Zysten wie auch der verschiedenen divertikelähnlichen Gebilde und fraglichen Doppelbildungen nach ihrem Epithel erscheint auf den ersten Blick bestechend. Ist doch jeder Abschnitt des Verdauungstraktes durch sein Epithel und darüber hinaus durch seine Wandschichten und deren Anordnung definierbar. Aber schon die Magenschleimhautinseln im Ösophagus eröffnen hier eine ganze Reihe von Unstimmigkeiten. Lubarsch (zit. nach W. Fischer) hat auf die Epithelgrenze an der Kardia hingewiesen, die allzuoft unregelmäßig gestaltet ist, und neben den Magenschleimhautinseln

im Ösophagus müssen gleich noch die Plattenepithelinseln im Magen erwähnt werden. Im Magen kann aber auch heteroplastisch Darmschleimhaut auftreten, und Schridde hat bereits 1909 an Hand eingehender Untersuchungen seine Theorie über die ortsfremden Epithelgewebe aufgestellt, die der embryonalen Epithelzelle noch andere, unterwertige Merkmale zuerkannt hat. Weiter sei hier auf die Magenschleimhautinseln in Meckelschen Divertikeln hingewiesen (W. Koch).

Wooler beschreibt eine Doppelbildung des oberen Jejunums, die mit Magenfundusmukosa ausgekleidet war. Auch hier fanden sich Ulzera. Die von Donovan und Santulli beschriebenen sechs Beobachtungen von Duplikationen des Verdauungstraktus zeigten bei fünf Fällen von verdoppeltem unteren Ileum viermal Magenschleimhaut in der Duplikatur (im 5. Fall war es Duodenalschleimhaut), eine Duplikation im Omentum gastro-hepaticum war ebenfalls mit Magenschleimhaut ausgekleidet. In den Duplikationen fanden sich auch wieder Magenschleimhautulzera. Und auch die Pylorusdrüsen, wie wir sie in jener rohrartigen Verbindung zwischen dem unteren Pol unseres zweiten Magens und dem Duodenum fanden, sind nicht immer an den Pylorus gebunden; bei vier von fünf beschriebenen Fällen regionaler Ileitis fand Liber in den erkrankten unteren Dünndarmabschnitten aberrierende Pylorusdrüsen.

Ohne auf die Entstehungsmöglichkeiten der heterotopen Magenschleimhautbefunde weiter eingehen zu wollen, müssen wir sie doch berücksichtigen, wenn wir mit Magenschleimhaut ausgekleidete Gebilde herkunftsmäßig als Abkömmlinge eines bestimmten Teiles des Verdauungstraktes festlegen wollen. Wir möchten hier mit Zorzi mehrere Kriterien anwenden, um mit größtmöglicher Sicherheit aus dem anatomischen Gegenwartsbefund keine Fehlschlüsse auf die Entstehungsweise solcher Gebilde im Verlaufe einer langen, komplizierten und im Einzelfall sicher nicht immer rekonstruierbaren Entwicklung zu ziehen. Zunächst (immer in Anlehnung an Zorzi) die Größe des fraglichen Gebildes. Bei unserem Fall besteht kein Größenunterschied zwischen dem eigentlichen Magen und dem „II. Magen". Beide haben die Größe, die dem Alter und den übrigen Größenverhältnissen der Leiche entsprechen. In der Form kommt die fragliche Doppelbildung weitgehend dem Magen gleich, der geforderte Serosaüberzug ist vorhanden. Im histologischen Aufbau der Wandschichten besteht kein Unterschied zum regelrechten Magen, auch der Schleimhautunterschied zwischen Fundus und der kanalartig ausgezogenen und in das Duodenum einmündenden Pylorusregion ist eindeutig ausgeprägt. Schließlich ist auch die Achsenparallelität zwischen Magen I und der fraglichen Doppelbildung vorhanden.

Wir kommen somit bei aller Zurückhaltung gegenüber einer nur auf dem Epithel und den Wandschichten beruhenden Zuordnung an Hand mehrerer Kriterien zu der Auffassung, daß es sich bei dem mitgeteilten Fall um eine Doppelbildung des Magens handelt. Wir haben uns um eine Abgrenzung gegenüber dem wahren Magendivertikel bemüht, und wir möchten gegen die Annahme eines Divertikels nochmals erwähnen, daß sowohl die histologische Unterscheidung von Fundus- und Pylorusschleimhaut als auch die Existenz jenes mit Pylorusschleimhaut ausgekleideten zwölffingerdarmähnlichen Rückschlusses zum Duodenum bei einem Divertikel wohl keinesfalls zu erwarten wären. Eine Magendeformität ist wohl von vornherein nicht anzunehmen. Gegen eine Magenschleimhautzyste, die sekundär Anschluß zum Magen gewonnen hat, sprechen dieselben Argumente, die gegen das Divertikel angeführt wurden. Jene Zysten im Bauchraum wie im Thorax stellen möglicherweise zum Teil andere Stadien derselben Fehlentwicklung dar, die in unserem Falle zu dem beschriebenen Befund geführt hat. Um das sicher sagen zu können, müßten wir den ganzen Vorgang genau kennen, dessen Endergebnis als anatomischer Befund hier mitgeteilt sei.

Literatur.

Anders, H. E., in Schwalbe, Morphologie der Mißbildungen, III, 3. Abt., Kap. 4, 375; Jena 1928. — **Christoffersen, J. C.**, Acta chir. Scand. (Stockh.) **95**, 12 (1947). — **Coesfeld, H.**, Inaug.-Diss. Kiel 1891. — **Donovan, E. J.**, and **Santulli, T. V.**, Ann. Surg. **126**, 289 (1947). — **Fischer, W.**, in Henke-Lubarsch, Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol. IV/1, 74—150, Berlin 1926. — **Gjörup, E.**, Acta paediatr. (Uppsala) **15**, F. 1, 90 (1933). — **Guillery, H.**, Zbl. Path. **69**, 49 (1937). — **Hauser, G.**, in Henke-Lubarsch, Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol.

IV/1, 399—769, Berlin 1926. — **Karger, J. v.,** Zbl. Path. **90,** 297 (1953). — **Koch, W.,** in Henke u. Lubarsch, Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol. IV/1, 166—212, Berlin 1926. — **Krähann, H.,** Wien. klin. Wschr. **1952,** 488. — **Lauche, A.,** Virchows Arch. **252,** 39 (1924). — **Liber, A. F.,** Arch. of Path. **51,** 205 (1951). — **Müller, H.,** Münch. med. Wschr. **95,** 530 (1953). — **Ohligmacher, H.,** Zieglers Beitr. **82,** 191 (1929). — **Reeke,** Dtsch. Z. Chir. **241,** 488 (1933). — **Rosset, W.,** Zieglers Beitr. **100,** 382 (1938). — **Saake, W.,** Virchows Arch. **134,** 181 (1893). — **Schmauss, A. K.,** Zbl. Chir. 77, 92 (1952). — **Schmid, M. A.,** Bruns' Beitr. **183,** 193 (1951). — **Schridde, H.,** Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen. Jena 1909. — **Seydl, G. N.,** Frankf. Z. Path. **52,** 346 (1938). — **Tonelli, L.,** Arch. de Vecchi (Firenze) **10,** 1075 (1948). — **Törne, H. v.,** Ärztl. Wschr. **4,** 250 (1949). — **Veeneklaas, G. M. H., van Zeben, W., Reerink, H., u. Tegelaers, W. H. H.,** Mschr. Kindergeneesk. **19,** 37 (1951). — **Weber, H. H.,** Gastroenterologica (Basel) **77,** 93 (1951). — **Winter, H.,** Klin. Wschr. **1951,** 698. — **Wooler, G. H.,** Brit. J. Surg. **37,** 356 (1950). — **Zorzi, M.,** Fol. hered. et path. (Paris) **1,** 59 (1951).

(Aus dem Pathologischen Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Komm. Direktor: Doz. Dr. med. habil. G. Bruns.)

Ein Spongioneuroblastom (Globus) des dritten Ventrikels.

Von **Günter Bruns.**

Mit 13 Abbildungen im Text.

Die folgende Beobachtung ist klinisch und morphologisch eine Rarität. Es handelt sich um einen neurogliogenen Tumor des Ventrikelbodens bei einem 70 Jahre alten Mann. Makroskopisch hat er zunächst als eine kaum abgrenzbare, derbe Gliose imponiert, die sich mikroskopisch bis in den Allocortex erstreckt. Der Schnellschnitt des Tumors hat nur eine polymorphzellige, offenbar ganglienzellhaltige, zumeist aber „lymphoide" Infiltration der Gefäßräume gezeigt, wie sie als sogenannte Blastomenzephalitis (Hallervorden [26]) beschrieben worden ist. Das vielgestaltige Zellbild des Tumors, seine Lokalisation und die im Bereich der prächordalen Hirnabschnitte erfolgte Ausbreitung haben Beziehungen zu Geschwülsten der Flügelplatte vermuten lassen, wie sie für bestimmte basal und dorsal gelegene Gliome des unpaaren Hirnabschnittes von Ostertag (33—35) sichergestellt worden sind. Dieser Korrelation eines, um vorzugreifen, echten ganglienzellbildenden Hirntumors sind wir nachgegangen.

Literaturübersicht.

Als erster hat Worcester (44) 1901 ein Neurogliom des Gehirns beschrieben. Im deutschen Schrifttum ist die entsprechende Beobachtung eines Gangliglioms erst 1910 von Schmincke (39) niedergelegt und weiter von Katzenstein (29) bearbeitet worden. Dann haben Bielschowsky und Pick (7) 1911 an Hand eines Ganglioneuroms der Medulla oblongata ein überlegenes, morphologisch differenziertes System der bis dato bekannten peripheren und zentralen „Neurome" aufgestellt. Es unterscheidet bei letzteren je nach Zellgehalt ausreifende und unausgereifte Ganglioneurome bzw. Ganglioglioneurome. Dieses Einteilungsprinzip ist auf lange Zeit, zumindest im deutschen Schrifttum, für die Einordnung der Ganglienzellgeschwülste des Gehirns gültig gewesen.

Robertson (38) hat 1915 diesen beiden Tumorgruppen als dritte „Übergangsform" ein von Schmincke (40) beschriebenes Ganglioglioneurom hinzugefügt, das er wegen seiner unreifen Ganglienzellen als Ganglioglioneuroblastom bezeichnet. Die eigene von ihm veröffentlichte Beobachtung eines Ganglioglioneuroms ist übrigens der erste Fall der bis dahin bekannten fünf Ganglienzellgeschwülste des Gehirns, welcher im Boden des dritten Ventrikels unter Einbeziehung des Chiasma opticum liegt. Wolf und Morton (43) zählen ihn aber bei ihrer Aufstellung der Ganglienzellgeschwülste des ZNS zu den peripheren Ganglioneuromen. Auch Olivecrona (32) übt an der Bezeichnung Ganglioglioneuroblastom strenge Kritik.



Unter Beschränkung auf die supratentoriellen Ganglienzellgeschwülste folgt dann erst 1930 die nächste größere Zusammenstellung dieser Tumoren von Wätjen (42). Er beschreibt ein Ganglioglioblastoma amyelinicum gigantozellulare mit Ganglienzellgrößen bis über 400 μ Durchmesser unter bis dahin 15 bekannten Tumoren. Der polymorphe Tumor ist besonders wegen des Nachweises einer Neuronophagie der Riesenzellen und von Monstregliazellen in die Weltliteratur eingegangen. Zur gleichen Zeit veröffentlicht Courville (9—11) eine Zusammenstellung von insgesamt 20 Gangliogliomen, wie er sie in Anlehnung an das ganglionic glioma von Ewing (13) benennt. Der größere Teil dieser Tumoren hat sich im dritten Ventrikel entwickelt. Seit Courville (9—11) vertritt die Artbezeichnung der Ganglienzelltumoren gleichzeitig eine bestimmte topographische Ordnung, wohl wegen des zunehmenden chirurgischen Interesses an einer topographisch unterbauten Morphologie der Hirntumoren. Diesem Bedürfnis kommen 1932 die kasuistischen Beiträge von Doyle und Kernohan (12) sowie Kernohan und Mitarbeiter (30) entgegen. Sie berichten über fünf infiltrierend wachsende Neuroblastome als den bisher unreifsten, bösartigen Formen der ganglienzellhaltigen Hirngeschwülste und über ausgereifte Gangliozytome des ZNS, davon eines am Boden des dritten Ventrikels. Der bisher morphologisch unterbaute „Reife"-Begriff der Ganglienzellgeschwülste wird jetzt durch ein biologisches Werturteil, nämlich den Malignitätsbegriff, ersetzt und letzterer im angelsächsischen Schrifttum zur Grundlage der morphologischen Ordnung (Nomenklatur). Den Begriff Gangliozytom als reine Ganglienzellgeschwulst des ZNS haben dann Foerster und Mitarbeiter (15—20) unter gleichzeitiger Beibehaltung auch der alten Ordnung von Bielschowsky und Pick (7) übernommen. Ihre Übersicht enthält 26 Ganglienzellgeschwülste, darunter sechs Tumoren vom Boden des dritten Ventrikels [Greenfield (25), Perkins (37), Horrax und Bailey (27), Courville (11), Alpers und Grant (25)]. Sie selbst beobachten drei Geschwülste entsprechender Lokalisation. Zu den Gangliozytomen zählen sie Geschwülste mit ausreifenden Ganglienzellen und Neuroblasten sowie „lymphoiden" Zellen, offenbaren Medulloblasten.

Die folgende deutsche Bearbeitung der zentralen Ganglienzellgeschwülste von Barten (5) 1934 und Christensen (8) 1937 ist unvollständig. Letztere stellt insgesamt 42 Fälle der Weltliteratur zusammen, darunter zwei weitere Tumoren des dritten Ventrikels [Josephy (22), Marinesco (31)]. Die Beobachtung von Josephy (28) ist aber nach Wolf und Morton (43) ein zentrales Neurinom, nach Bailey (4) ein polares Spongioblastom.

Wolf und Morton (43) berichten ebenfalls 1937 über insgesamt 50 Ganglienzelltumoren des ZNS. Bei Nachweis von Neuroblasten schließen sie auf eine unreife Natur des Tumors und unterscheiden bei den reinen Ganglienzellgeschwülsten apolare bis bipolare Neuroblastome, Ganglioneuroblastome und reife Gangliozytome, bei den gemischten ganglien- und gliazellhaltigen Geschwülsten unreife Ganglioglioblastome und Gangliogliome (s. a. Robertson [32]). Die Autoren untersuchen besonders die „lymphoiden" Zellen der unreifen Tumorformen, die sie nicht als Medulloblasten (s. Foerster [15—20]) anerkennen.

Bis zu diesem Zeitpunkt ist das System von Bielschowsky und Pick (7) bei der Einordnung der Ganglienzellgeschwülste, von unwesentlichen Abweichungen der Nomenklatur abgesehen, maßgebend gewesen. 1938 führt Globus (21—24) zwei völlig neue, ohne Kenntnis seiner Arbeiten zunächst wenig verständliche Bezeichnungen, das Glioneurom und das Spongioneuroblastom ein. In der Literaturübersicht zählt er nur (!) 29 ganglienzellhaltige Geschwülste des ZNS, davon 21 supratentoriell gelegene. Gegenüber Cushing, der unter 862 Gliomen ein fragliches supratentorielles Glioneurom gefunden hat, beobachtet er bei 178 supratentoriellen Gliomen 12 Gangliogliome und 10 Spongioneuroblastome (12%) der Hemisphären und des Strio-Thalamus. Im einzelnen sind die Glioneurome von größerer Reife, relativ gutartig und makroskopisch kaum abgrenzbar, mit einem Gehalt an reifen und unreifen Ganglien- und Gliazellen.

Der Zellaufbau der besser abgrenzbaren Spongioneuroblastome ist primitiver, gleicht aber sonst dem der Glioneurome. Außerhalb dieser Tumoren finden sich noch disseminierte Zellhyperplasien wie bei der tuberösen Hirnsklerose (Spongioneuroblastoma disseminatum). Gleiche Korrelationen zur tuberösen Hirnsklerose haben bereits Bielschowsky und Pick (7) bei ihren unausgereiften „Neuromen" aufgedeckt, Verbindungen, die Globus (23) in einer späteren Veröffentlichung aufgegriffen hat.

Die folgenden Zusammenstellungen ganglienzellhaltiger Geschwülste des ZNS, 1941 von Courville (11) (57 Gangliogliome), 1942 von Anderson und Adelstein (3), 1947 von Fletcher und Bailey (14) (80 neurogliogene Tumoren) sowie die neuesten kasuistischen Beiträge von Allegra (1) und Tardini (41) haben nur mehr referierenden Charakter.

Eigene Beobachtung.

Klinische E. A.: Es handelt sich um einen 70jährigen Kaufmann, der mit der klinischen Diagnose Encephalitis lethargica eingewiesen wird. 1918 schwere Grippe ohne Nachkrankheit. Ein Bruder an Hirntumor verstorben.

Etwa 4 Monate vor dem Tode zunehmende Müdigkeit ohne Arbeitsbehinderung. Nach einem unbedeutenden Infekt zwei Monate vor dem Exitus zunehmendes Schlafbedürfnis bis zu 19 Stunden am Tage. Schwindelgefühle. Keine Anfälle, keine Inkontinenzerscheinungen.

Klinische Befunde: Internistisch und ophthalmologisch kein krankhafter Befund. RR 110/75. Leukozytose. Luesreaktionen negativ. Schädelaufnahme unauffällig. Zur Untersuchung erweckbar, aber verwirrt. Deutliche Nackensteife.

Reflexe: Positiver linksseitiger Babinsky und rechtsseitiger Gordon.

Liquor: 7/3 Zellen, Eiweiß 165 mg %, Mastixkurve im Anfangsteil geflockt. Positive Globulinreaktionen. Zucker 75 mg %.

Ein Tag vor dem Tode Temperaturanstieg. Der Tod erfolgt sechs Monate nach Auftreten der ersten Beschwerden, ein Monat nach eingetretener Arbeitsunfähigkeit.

Pathologisch-anatomische Befunde.

Die Sektion (336/53) ist acht Stunden nach dem Tode durchgeführt worden.

Gehirn (1440 g): Etwa kirschgroßer, flach eingedellter und mäßig derber Rindenherd im rechten Lobulus parietalis sup., fingerbreit neben der Hirnmantelkante. Die Windungen sind an dieser Stelle breiter als das Gros, die Pia darüber leicht verdickt. Basalzysterne gespannt, verdickt und durch den ausgeweiteten Recessus infundibularis vorgewölbt. Einzelheiten der Fossa intercruralis sind nicht zu übersehen.

Abb. 1. Sekt.-Nr. 336/53. Großhirn, fixiert. Natürliche Größe. Frontalschnitt durch Nucleus infundibularis. Eingezeichnete Tumorgrenze. *SV*: Seitenventrikel. *III*: 3. Ventrikel. *Cf*: Crura fornicis. *Gc*: Gyrus cinguli. *Th*: Thalamus. *H*: Hypothalamus. *Gl*: Globus pallidus. *N II*: N. opticus. *I*: Innere Kapsel. *U*: Uncus. *E*: Ependymwärzchen.

Auf Frontalschnitten stellt sich eine allgemein leicht verschmälerte Hirnrinde dar. Das Hirngewebe ist stark durchfeuchtet, mäßig durchblutet. Die Seitenventrikel sind angedeutet erweitert, nicht aber der dritte Ventrikel. Letzterer ist eher schmal, besonders im Bodenbereich (Abb. 1).

Auf den Schnittflächen läßt sich ein etwas trockener, gummiartiger Gewebsbezirk im Dienzephalon undeutlich abgrenzen (Abb. 1). In seiner oralen Basis treibt er den hinteren Chiasmawinkel vor, bleibt aber scharf von den Sehnervenstielen getrennt. Unter Überspringung des Chiasmas geht er in die Commissura rostralis über und infiltriert histologisch auch die Pars tecta fornicis. In der Lamina terminalis läßt er sich nach kranial nicht weiter verfolgen. Frontale Ausläufer der Gewebsverdichtung erstrecken sich bis in das Telenzephalon und sind in der Area olfactoria beider Seiten, li. ausgedehnter als re., nachzuweisen.

Der li. Ausläufer erreicht das Trigonum olfactorium und durchsetzt offenbar auch die Gyri olfactorii, möglicherweise auch den Gyrus subcallosus. Die Nn. I bleiben frei.

Die Hauptmasse des derben Gewebes nimmt den Recessus infundibularis und die Corpora mamillaria ein, die beide verdickt sind. Okzipitalwärts ist es scharf gegen das Mesenzephalon und den Aquädukt abgegrenzt. Das Stratum griseum centrale um den Aquädukt ist nur aufgelockert und erweicht.

Abb. 1 zeigt die laterale Ausdehnung des Herdes auf einem Frontalschnitt zwischen Chiasma opticum und Infundibulum. Auf der li. Seite ist die Grenze gegen den Optikusstiel und die Pars pallida nuclei lentifomis eingezeichnet. Sie läuft dann zickzackförmig über die Capsula interna zurück, dann wieder an der inneren Kapselkante schräg nach aufwärts und infiltriert die Basen der Nuclei lateralis und medialis thalami. Als laterale li. Begrenzung ist der Fasciculus mamillo-thalamicus auszumachen. Die Grenzlinie endet am Boden des li. Seitenventrikels oberhalb der Massa intermedia. Die Crura fornicis, das Corpus callosum und der li. Gyrus cinguli sind nur von Blutungen durchsetzt.

Der rechtsseitig gelegene, etwa symmetrische, verhärtete Gewebsbezirk liegt mehr paraventrikulär. Er hat unter Aussparung des Nucleus cranialis thalami und der Pars pallida nuclei lentiformis die gleiche Ausdehnung. Im ganzen Herd sind nun die Collumna fornicis, die Nuclei mamillo- und pallido-infundibularis, der Nucleus supraopticus, die Nuclei paraventriculares und okzipitalwärts der Nucleus medialis thalami, der Nucleus hypothalamicus sowie der darüberliegende Fasciculus lenticularis eingeschlossen, während der Nucleus niger, die Crura cerebri und der Gyrus hippocampi frei bleiben.

Kurz zusammengefaßt handelt es sich also um einen diffus wachsenden Tumur des Dienzephalon, dessen Hauptanteil im Boden des dritten Ventrikesl sitzt. Er bricht in den Teil des Lobus olfactorius aus, der dem Allocortex zugehört. Der schwach graurosa und bräunlich gefleckte Tumor ist erst nach Luftoxydation der Hirnsubstanz, besonders aber durch seine trockene Schnittfläche und gummiartige Konsistenz einigermaßen abgrenzbar gewesen.

Die übrigen Organbefunde: Herzdilatation, geringgradige Koronar- und Aortensklerose. Alter linsengroßer tuberkulöser Primärinfekt der re. Lungenspitze. Hämorrhagisch-eitrige Tracheobronchitis. Akute Milz-, Leber- und Nierenstauung. Hypertrophische Gastritis. Doppelerbsgroßes älteres peptisches Ulcus duodeni. Beidseitige Nierenrindenzysten. Kirschgroße, derbe Schwiele im re. Hodenkopf. Agenesie des li. Hodens.

Das Frischpräparat des Hirntumors enthält polymorphe Glia- und Ganglienzellen, auch Riesenzellen mit Kernvermehrung und Nervenfasergeflechte.

Die vorläufige Diagnose lautet auf Ganglioglioneurom.

Histologie.

Es sind mehrere Gewebsblöcke des Dienzephalon in Stufenschnitten untersucht worden.

Technik: Gefrier- und Paraffinschnitt. HE-, Kresylviolett-, Holzer-, Goldner-, Sudanfärbungen und Versilberungen nach Bielschowsky, Schultze sowie Gomori.

Allgemeine Befunde bei Lupenbetrachtung: Der untersuchte Gewebsblock enthält den Boden des dritten Ventrikels, die Corpora mamillaria und trifft den Nucleus ruber und niger.

Dichte, kleinzellige Infiltrate, die bei Kresylviolettfärbung als „Blastomenzephalitis" imponieren (Abb. 2). Besonders befallen sind die Corpora mamillaria, die Commissura supramamillaris und die Nuclei paraventriculares. Die Capsula interna und die Thalamuskerne sind weniger betroffen. Zwischen diese beiden Kerngebiete ordnen sich gradmäßig die mehr oder weniger infiltrierten Nuclei hypothalamicus, niger und ruber ein. Auf Abb. 2 setzen sich die Infiltrate auch auf die basale Leptomeninx um die Corpora mamillaria und die Schläfenlappen fort und sind okzipitalwärts bis in die Fossa intercruralis zu verfolgen.

Als dritte Besonderheit findet sich in Schnitten dieses Gewebsblocks bei Gomorifärbung ausgesprochene Mesenchymation innerhalb der Infiltrate (Abb. 3). Das in den unveränderten Kerngebieten dichte und zarte retikuläre Fasernetz ist in den Infiltraten aufgelockert, weitmaschig und derb, nach Versilberung durch herdförmige Aufhellung seiner

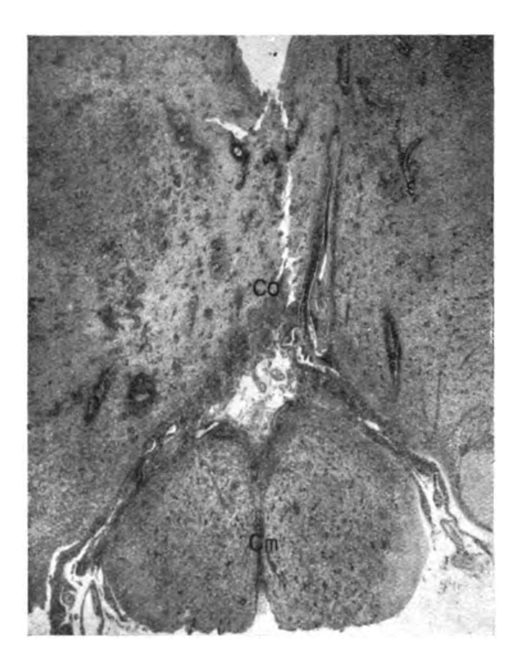


Abb. 2. Sekt.-Nr. 336/53. Gehirn. Paraffinschnitt. Kresylviolett. Vergr. 7:1. Blastomenzephalilitis mit Keimlagern. *Cm*: Corpora mamillaria. *Co*: Commissura supramamillaris.

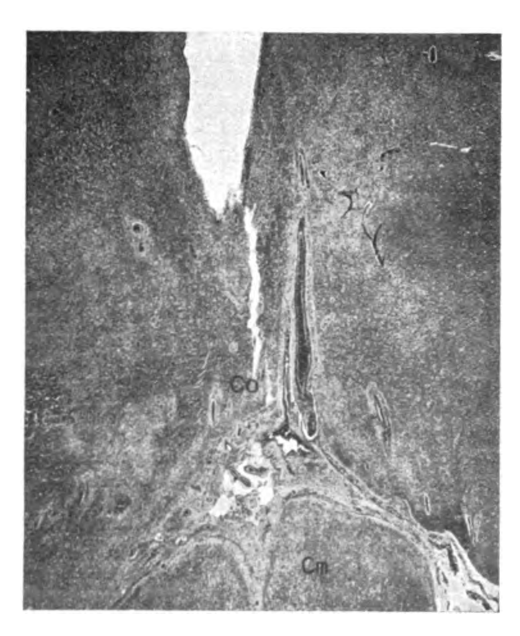


Abb. 3. Sekt.-Nr. 336/53. Gehirn. Paraffinschnitt. Gomori. Vergr. 7:1. Siehe Legende zu Abb. 2.

sonst diffus schwärzlich erscheinenden Struktur ausgezeichnet (Abb. 3, s. Commissura supramamillaris und Corpora mamillaria). In den Zentren der Fasermaschen sind hier punktförmige, schwarz imprägnierte Kapillaren erkennbar (s. Corpora mamillaria, Nuclei paraventriculares). Diese Vaskularisation kommt besonders deutlich bei der Faserimprägnierung nach Schultze zum Ausdruck. Diesem Negativbild bei der Gomoriversilberung entspricht in der Umkehr das Bild bei der Holzerfärbung. Hier sind die bei der Versilberung leeren Maschenräume durch dichten Gliafaserfilz ausgefüllt. In die freibleibenden Räume dieses Filzes sind wiederum Infiltratzellen eingelassen.

Die Infiltrate setzen sich überwiegend aus „lymphoiden" Zellen zusammen, die als Keimmäntel (germinal-cells nach Globus [22]) um sicher präexistente Gefäße, aber auch um offenbar neugebildete Kapillaren lagern (Abb. 2). Peripher lösen sich die Keimmäntel in diffuse Infiltrate auf, z. B. im Thalamusbereich. Die „lymphoiden" Zellen haben ziemliche Ähnlichkeit mit Oligodendrogliazellen (Abb. 4). Genauere morphologische Unterschiede gegenüber letzteren sind nach Kresylviolettfärbung das stärker aufgelockerte Chromatin und hellere Karyoplasma, häufigere Kernkörperchen und der eine Spur breitere, aber immer nachweisbare Zytoplasmasaum. Insgesamt sind diese „lymphoiden" Zellen polymorph durch Entrundung der Kerne. Daß sie sich karyometrisch von echten Lymphozyten und Medulloblasten (Foerster [15]) unterscheiden, haben Wolf und Morton (43) bereits nachgewiesen. Nach Versilberung sind sie nur zu einem geringen Teil argentophil (Artefakt?), zeigen aber immer ein deutlich versilbertes Kernkörperchen.

Eine zweite, an Häufigkeit zurücktretende Zellgarnitur mit doppelt so großen, bläschenförmigen, zumeist exzentrisch gelagerten Kernen zeigt unter der Kernkapsel randständiges Chromatin und bei allen Färbungen ein sicheres Kernkörperchen (Abb. 4, 5, 6), auch Kernverdoppelung (Abb. 7), selten Mitosen (Abb. 8). Das Zytoplasma ist häufig unipolar ausgezogen (Abb. 5). Alle diese Zellen sind polymorph, mindestens von der doppelten Größe der „lymphoiden" Zellen. Gleichartige größere Zellen zeigen bereits eine Vakuolisierung des Cytoplasmas (Abb. 6). Die Mehrzahl der Zellen ist bei der Schultze-Imprägnierung argentophil. Es zeigen sich auch Zellumwandlungen in argentaffine Kugeln. Kernatypien sind selten.

In der Gesamtheit dürfte es sich um Neuroblasten handeln, die mit zunehmender Größe die in den „lymphoiden“ Zellen starke Basophilie des Kerns verlieren.

Für die nun folgenden, mehr an der Peripherie der eigentlichen Infiltrate gelegenen Riesenzellen ist eine Typisierung infolge starker Nekrobiose erschwert. Größenmäßig gleichen sie den von Schmincke (39) und Wätjen (42) beschriebenen Riesenzellen. Nur bei der Goldner-Färbung lassen sich die Zelleiber einigermaßen voneinander unterscheiden.

Der eine Zelltyp besitzt ausgesprochen plumpe Kerne mit einem oder mehreren dunklen, großen Kernkörperchen. Das Zytoplasma ist grobgekörnt, moosgrün bis braun und enthält Vakuolen sowie Einschlüsse von noch schwach erkennbaren „lymphoiden“ Zellen und

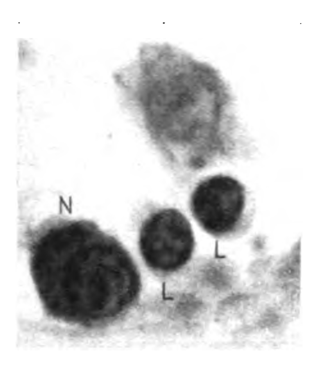


Abb. 4. Sekt.-Nr. 336/53. Gehirn. Paraffinschnitt. Kresylviolett. Vergr. 2400:1. Zwei „lymphoide“ Zellen (*L*). Einzelner Neuroblast (*N*).

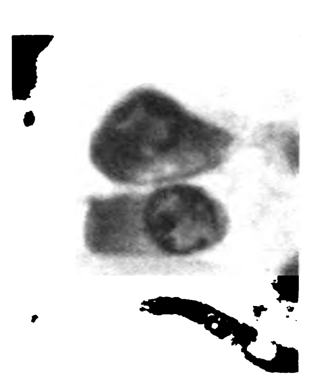


Abb. 5. Siehe Legende zu Abb. 4. Zwei unipolare Neuroblasten.

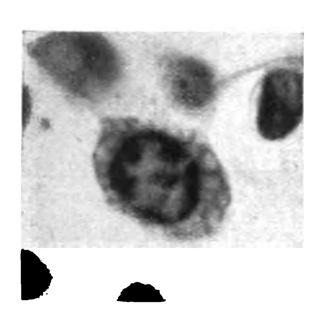


Abb. 6. Siehe Legende zu Abb. 4. Großer Neuroblast mit Zytoplasmavakuolen.



Abb. 7. Siehe Legende zu Abb. 4. Polymorpher Neuroblast mit zweitem extrafokal liegenden Kern.

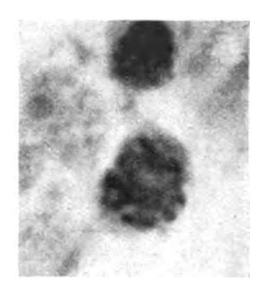


Abb. 8. Siehe Legende zu Abb. 4. Mitose in einem Neuroblasten.

Neuroblasten (Abb. 9). Eigentliche zytoplasmatische Ausläufer sind auch nach Versilberung nicht darstellbar, lediglich retikuläre Fransungen der Leibesperipherie. Die gleichen färberischen Eigenschaften treffen für mehr spindlige Zellkörper mit plumpen Ausläufern zu, die sich stark versilbern lassen (Abb. 10). Ihr Zytoplasma ist grobschollig, teilsweise vakuolisiert, zumeist kernlos und enthält zuweilen noch Nissl-Schollen. Beide Zelltypen sind also leidlich ganglionär stigmatisiert, um so mehr als sich die übrigen Riesenzellen von ihnen färberisch und karyologisch unterscheiden lassen.

Letztere sind vielgestaltiger und kernreicher (Abb. 11 u. 12). Ihr Zytoplasma ist bei Goldner-Färbung schmutzig, blaßbraun, nie moosgrün. Sie zeigen nach den farblichen Qualitäten eine noch stärkere Nekrobiose als die Riesenganglienzellen. Mit diesen haben sie die Neuronophagie gemein, unterscheiden sich aber deutlich im Bau der Kernkörperchen

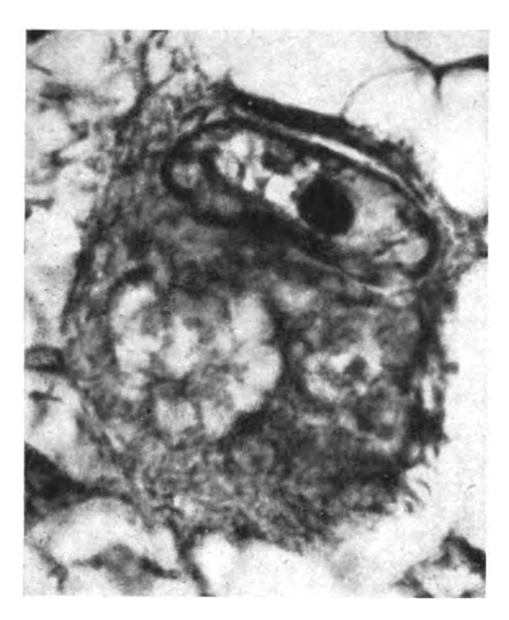


Abb. 9. Sekt.-Nr. 336/53. Gehirn. Paraffinschnitt. Goldner. Vergr. 2400: 1. Riesenganglienzelle mit großem Kernkörperchen und Zelleinschlüssen.



Abb. 10. Siehe Legende zu Abb. 9. Embryonale Ganglienzelle mit Zellvakuolen und dicken Fortsätzen.

(Abb. 12). Bei Holzer-Färbung lassen sich kurze protoplasmatische Stummel der Oberfläche darstellen, nie aber Faserbildungen. Sie imprägnieren sich bei der Bielschowsky-Versilberung durchweg schlechter als die Riesenganglienzellen. Nach diesen Kriterien handelt es sich um protoplasmatische Riesengliazellen, wie sie unter anderen Bezeichnungen auch als Alzheimer-Zellen bekannt sind.

Beide Riesenzellformen finden sich häufiger im Hypothalamus und den paraventrikulären Kerngebieten.

In allen infiltrierten Kernabschnitten des Dienzephalon sind auch regelrecht gebaute Ganglienzellen zu erkennen, besonders deutlich im Hypothalamus, die nach Schätzung und Vergleich numerisch nicht reduziert erscheinen. Sie sind nach dem Ausfall der Goldner-Färbung auch nicht stärker nekrobiotisch.

Unter den übrigen Gliazellelementen sind protoplasmatische und faserbildende Formen progressiver und regressiver Natur nachweisbar, darunter häufig doppelkernige protoplasmatische und gemästete Astrozyten.

Eine letzte Besonderheit sind in den Corpora mamillaria und Nuclei paranventriculares in radiärer Anordnung um Gefäße gelegene Zellkomplexe (Abb. 13). Es sind im Querschnitt zum Teil runde Einzelzellen, wohl neuroblastischer Natur; dann aber auch längsgeschnittene ovoide Zellen, größer als Neuroblasten und mit zumeist unipolaren zipfligen Zytoplasmaausläufern, die sich im Holzer-Präparat ohne Darstellung von Endofibrillen gut erkennen lassen. Die Kernsubstanz ist aufgelockert, gleichmäßig fein gekörnt und weniger basophil als alle übrigen Zellelemente. Ein Kernkörperchen ist nachweisbar. In wenigen Exemplaren sind bei Goldner-Färbung Plastosomen nachzuweisen gewesen. Gestaltlich gleichen sie den von Bailey (4) abgebildeten Zellen (l. c. Abb. 31c), sind also vermutlich apolare und unipolare Spongioblasten.

Die übrigen Schnittblöcke durch die Commissura rostralis, den Nucleus tuberis und die Temporalpole (Pes hippocampi) ergeben übereinstimmend gleiche histologische Befunde.

Ganz allgemein halten sich die Infiltrate an die Kerngebiete um den dritten Ventrikel und verschonen weitgehend die Marklager. Die geschätzte Verteilung der sich infiltrierend ausbreitenden Ganglien- und Gliazellgarnituren ist in den einzelnen Schnitthöhen des

Dienzephalon unterschiedlich. Im rostralen Dienzephalon überwiegen die Gliazellwucherungen, in den basalen Ventrikelkernen die monströsen Ganglienzellen und kleinzelligen Infiltrate. Neu gebildete Markfasern haben sich nicht nachweisen lassen, während präexistente Mark- und Nervenfasern innerhalb der Infiltrate zugrunde gehen, so z. B. in der Commissura rostralis. Fettsubstanzen sind nur in den normal erscheinenden Ganglienzellen um die Infiltrate und hier auch Fettkörnchenzellen vorhanden.

In weitgehender Übereinstimmung mit der zelligen Zusammensetzung dieses diffusen Ventrikeltumors stehen die Befunde in dem oben aufgeführten Rindenherd des Lobulus parietalis und halblinsengroßen Ependymwärzchen, so in Abb. 1 an der Basis des li. Vorderhornes und der Seitenwand des dritten Ventrikels. Hier fehlen nur die Infiltrate durch „lymphoide" Zellen und Neuroblasten. Das histologische Bild entspricht dem von Parenchymnarben mit darin eingeschlossenen embryonalen Zellkomplexen (Riesenganglien- und -gliazellen), damit bekannten Befunden bei tuberöser Hirnsklerose.

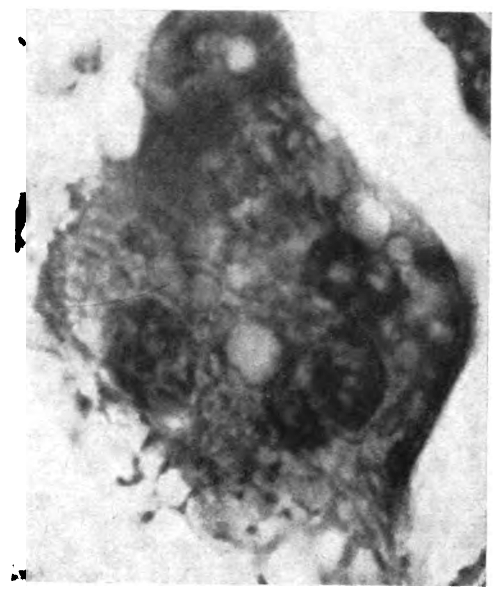


Abb. 11. Siehe Legende zu Abb. 9. Mehrkernige Riesengliazelle mit Zelleinschlüssen und Vakuolen.

Besprechung.

Die Zellanalyse, der Wachstumstyp und die Topographie der vorausgehend besprochenen Infiltrate kennzeichnen sie als Tumor. Es handelt sich um ein Ganglioglioneuroma amyelinicum (gigantocellulare) des Ventrikelbodens. Unsere Beobachtung läßt sich etwa mit dem von Wätjen (42) beschriebenen, histologisch gleichartigen Tumor, allerdings anderer Lokalisation und bei einem jüngeren Menschen beobachtet, vergleichen. Gegenüber ähnlich gebauten Hirngeschwülsten, den Ganglioglioneuromen und Ganglioneurozytomen von Foerster und Mitarbeitern (15—20) (s. a. Christensen [8]) und den Neuroblastomen bzw. Gangliozytomen von Kernohan und Mitarbeitern (30), besitzt dieser hier vorliegende Tumor besondere Eigenschaften: eine absolute Unreife der Ganglienzellgarnituren (germinal-cells), eine embryonale Glia (u. a. Liliput-Gliastruktur nach Globus [22]), eine ausgesprochene, ebenfalls embryonal anmutende Mesenchymation und Vaskularisation und fließende histologische wie topographische Übergänge zur tuberösen Hirnsklerose. Nach diesen Kriterien handelt es sich um ein Spongioneuroblastom (Globus). Die eigene Beobachtung gleicht in allen morphologischen Einzelheiten jedem der 10 von Globus (22) beschriebenen Fälle. Spongioneuroblastome sind auch von anderen Autoren beobachtet worden, so das von Doyle und Kernohan (12) beschriebene Neuroblastom des dritten Ventrikels bei einem

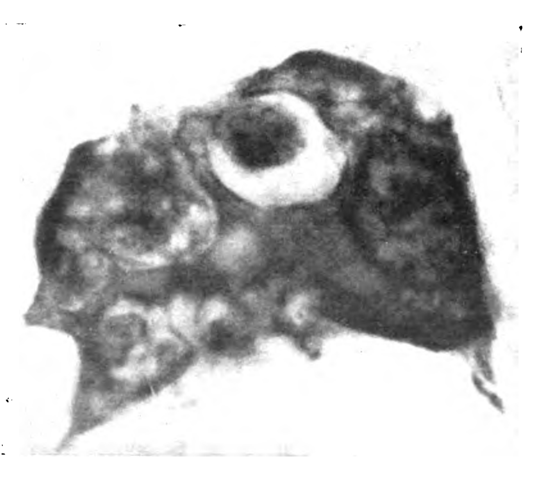


Abb. 12. Siehe Legende zu Abb. 9. Zipflige Riesengliazelle mit Neuronophagie.

13 Jahre alten Mädchen mit Diabetes insipidus und Hypopituitarismus und das von Foerster und Gagel (20) bei einem vier Jahre alten Knaben beobachtete Gangliogliom des dritten Ventrikels.

Der Terminus Spongioneuroblastom umfaßt nun zumindest drei der oben aufgeführten Besonderheiten der vorliegenden Beobachtung, sehr viel exakter als die Bezeichnung Neuroblastom oder Gangliozytom der älteren Autoren. Daß es sich hier um apolare bis unipolare Neuroblasten und relativ primitive bzw. unipolare Spongioblasten als Träger des Tumorsubstrats handelt, bedarf keines Zweifels. Der Streit um die „lymphoide" Zelle als eines Medulloblasten oder indifferenten Zelle nach Schaper ist für die Beurteilung des Tumors belanglos. Nach ihrem Kern- und Protoplasmabau ist sie eine primitive neurogene Zelle, die auch im Zustandsbild des histologischen Schnittes eine neuroblastische Entwicklungstendenz erkennen läßt. Dafür spricht die unterschiedliche Kernanfärbung einzelner Entwicklungsstadien. Mit zunehmender Kernreifung ordnet sich das zunächst stark basophile Chromatin in den blasiger werdenden und aufhellenden Kernen unter der Kernkapsel an, wie es den jungen Neuroblasten eigen ist.



Abb. 13. Siehe Legende zu Abb. 9. Perivaskulärer Zellhaufen aus Neuroblasten. *Sp*: Unipolarer Spongioblast.

Der Terminus beinhaltet weiterhin eine der interessantesten Korrelationen zwischen gewissen Hirngeschwülsten und offenbarer Fehlenentwicklung des Gehirns, hier der tuberösen Hirnsklerose (Spongioneuroblastose). Es ist logisch, daß Globus (21—24) (s. hier auch die grundlegenden Literaturangaben) diese Tumorform als eine lokale Akzentuation neoplastischer Tendenzen betrachtet, wie sie den fehlentwickelten Zellen bei tuberöser Hirnsklerose innewohnt (s. a. Bielschowsky [6]).

Darüber hinaus läßt sich eine aufschlußreiche Beziehung des Spongioneuroblastoms zu bestimmten Hirnabschnitten aufdecken, wie sie Ostertag (33—35) und seine Schule für die Spongioblastome nachgewiesen hat. Die Spongioneuroblastome liegen ausschließlich im Strio-Thalamus, lagern sich aber nach der Beschreibung immer um den Allocortex. Der hier besprochene Fall imponiert zunächst als ein ausgesprochener Ventrikeltumor, bei dem sich aber histologisch auch der oral-basale Teil des Allocortex, und zwar außerhalb des Dienzephalon nur dieser als blastomatös erweist. Der Tumor geht also über die ursprüngliche Matrix der Boden- und Grundplatte hinaus. Sein Bildungsmaterial gehört der basalen Flügelplatte der Hirnanlage an.

Das Spongioneuroblastom scheint uns ein weiteres Beispiel für eine dysontogenetisch und topographisch charakterisierte Hirngeschwulst zu sein. In Anlehnung an die Spongioblastome erhellt jetzt auch die als Besonderheit hervorgehobene embryonale Mesenchymation des Spongioneuroblastoms.

Das Spongioneuroblastom ist eine ontogenetisch und morphologisch wohl umschriebene Hirngeschwulst ganglionärer und gliöser Matrix, die aus der schon unübersehbaren Gruppe der Ganglioglioneurome (Bielschowsky und Pick [7]) als selbständige Tumorform herauszunehmen ist.

Literatur.

Allegra, Riv. Path. nerv. **71,** 94 (1950). — **Alpers** u. **Grant,** Arch. Neur. **3,** 501 (1931). — **Anderson** u. **Adelstein,** Arch. Surg. **45,** 129 (1942). — **Bailey,** Die Hirngeschwülste. II. Aufl. Enke, Stuttgart 1951. — **Barten,** Beitr. path. Anat. **98,** 219 (1934). — **Bielschowsky,**

J. Psychol. u. Neur. **30,** 167 (1924). — Ders. u. **Pick,** Z. ges. Neur. u. Psychiatr. **6,** 391 (1911). — **Christensen,** Virchows Arch. **300,** 567 (1937). — **Courville,** Arch. Neur. and Psychiatr. **24,** 439 (1930). — Ders., Arch. Neur. and Psychiatr. **25,** 309 (1931). — Ders., Bull. Los Angeles Neur. Soc. **6,** 154 (1941). — **Doyle** u. **Kernohan,** J. Nerv. and Mental Diss. **73,** 55 (1931). — **Ewing,** Neoplastic Diseases, Ed. 3, p. 440, Sanders, Philadelphia 1928. — **Fletcher** u. **W. M. H. Bailey,** J. Neuropath. and exp. Neur. **6,** 128 (1947). — **Foerster** u. **Gagel,** Z. Neur. **141,** 797 (1932). — Dies., Z. Neur. **142,** 507 (1932). — Dies., Z. Neur. **145,** 29 (1933). — Dies., Z. Neur. **146,** 792 (1933). — **Foerster, McLean** u. **Gagel,** Z. Neur. **148,** 634 (1933). — Dies., Z. Neur. **145,** 17 (1933). — **Globus,** Arch. Neur. **68,** 35 (1937). — Ders., Amer. J. Cancer **32,** 162 (1938). — Ders., **Strauss** u. **Selingsky,** Z. ges. Neur. u. Psychiatr. **140,** 1 (1932). — Ders. u. **Kuhlenbeck,** Arch. Path. **34,** 674 (1942). — **Greenfield,** Brain **42,** 29 (1919). — **Hallervorden,** Klin. Wschr. **1948,** 412. — **Horrax** u. **Bailey,** zit. nach Christensen. — **Josephy,** Z. ges. Neur. u. Psychiatr. **93,** 62 (1924). — **Katzenstein,** Inaug.-Diss. Würzburg **1910.** — **Kernohan, Learmonth** u. **Doyle,** Brain **55,** 287 (1932). — **Marinesco,** zit. nach Christensen. — **Olivecrona,** Virchows Arch. **226,** 1 (1919). — **Ostertag,** Verh. dtsch. path. Ges. **1949,** 238. — Ders., Arch. Psychiatr. **182,** 249 (1949). — Ders., Arch. Psychiatr. **185,** 314 (1950). — **Paul,** Beitr. path. Anat. **75,** 221 (1926). — **Perkins,** Arch. Path. **2,** 11 (1926). — **Robertson,** Virchows Arch. **220,** 80 (1915). — **Schmincke,** Beitr. path. Anat. **47,** 354 (1910). — Ders., Verh. dtsch. path. Ges. **1914,** 537. — **Tardini,** Riv. anat. Path. **3,** 360 (1950). — **Wätjen,** Virchows Arch. **277,** 441 (1930). — **Wolf** u. **Morton,** Bull. Neur. Inst. New York **6,** 453 (1937). — **Worcester,** J. Med. Research **6,** 59 (1901).

(Aus der Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten, Halle/Saale. Direktor: Prof. Dr. A. Eckert-Möbius.)

Zur klinischen und histologischen Diagnose bösartiger Kehlkopfneubildungen.

Von **Eckert-Möbius** und **Günnel.**

Mit 17 Abbildungen im Text.

Nach bisher allgemein gültigen Anschauungen wird die Frage der Bösartigkeit einer verdächtigen Kehlkopferkrankung durch die Probeexzision und die histologische Untersuchung des exzidierten Stückes entschieden. Von dem Ergebnis dieser Untersuchung hängt es ab, ob eingreifende operative Maßnahmen, Radium- oder Röntgenbestrahlungen durchgeführt werden oder ob unter konservativer Behandlung zugewartet wird. Der histologischen Untersuchung kommt also bei unseren klinischen Erwägungen gewöhnlich ein entscheidendes Gewicht zu. Die histologische Diagnose wird der Kliniker meist dem Pathologen überlassen, da er selbst nicht über die nötige vielseitige Erfahrung verfügt, um die Verantwortung einer solchen schwerwiegenden Entscheidung mit gutem Gewissen übernehmen zu können.

Der Kliniker sieht das klinische Bild der fraglichen Neubildung vor sich, er hat auf Grund des klinischen Bildes und seiner eigenen persönlichen Erfahrung einen ganz bestimmten Eindruck von dem vorliegenden Befund. Die endgültige Entscheidung über Entzündung oder Tumor, über gut- oder bösartige Geschwulst liegt aber nicht mehr in seiner Hand, sondern außerhalb der Klinik.

Der Pathologe wiederum ist bei der von ihm geforderten Entscheidung auf ein oft recht kleines Gewebsstückchen angewiesen. Das klinische Bild des vorliegenden Falles ist nur mit wenigen dürftigen Worten auf dem Einweisungsschein angedeutet. Einen lebendigen Eindruck von der vorliegenden Veränderung hat er aber nicht. Und doch bürdet man ihm meist die Verantwortung für die schwerwiegende Entscheidung allein auf. Denn nach bisher allgemein gültigen Regeln entschließt sich der Kliniker erst zu einem größeren Eingriff, wenn das Vorliegen eines malignen Neoplasmas „histologisch gesichert" ist.

Wenn man dem Ergebnis der histologischen Untersuchung einen so maßgeblichen Einfluß auf die Entscheidungen des Klinikers zubilligt, so ist die Frage berechtigt: Ist

nach den klinischen Ergebnissen diese Einstellung in jedem Fall geeignet, sie als die entscheidende Richtlinie für unser therapeutisches Handeln anzuerkennen? Um diese Frage zu beantworten, soll im folgenden das Verhältnis der klinischen zur histologischen Diagnose bösartiger Kehlkopfneubildungen an Hand entsprechender Fälle kritisch erörtert werden.

Zunächst möchten wir unsere Fälle vorstellen und im Anschluß daran unseren Standpunkt entwickeln.

Fall 1.

Der 44jährige Schlosser Walter R. kam am 29. 10. 1949 zum erstenmal in unsere klinische Behandlung. Er gab an, seit etwa 6 Wochen an Heiserkeit zu leiden. Sonst keine Beschwerden. Folgender Kehlkopfbefund wurde erhoben:

Beide Stimmbänder etwas verdickt und wenig entzündlich gerötet. Bei der Phonation kein kompletter Stimmbandschluß wegen Infiltration der Interaryfalte. Gegend des linken Aryknorpels wenig infiltriert, etwas aufgelockert und geschwollen. Linker Aryknorpel fast unbeweglich, rechter Aryknorpel wenig beweglich. Keine Halslymphknoten.

WaR. negativ.

Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane ergab keinen krankhaften Befund.

Der Patient wurde zunächst konservativ behandelt. Wegen der starken entzündlichen Erscheinungen wurde von einer Probeexzision abgesehen. In der Folgezeit gingen die entzündlichen Erscheinungen rasch zurück, und die Heiserkeit besserte sich. Aus beruflichen Gründen erschien der Patient 14 Monate lang nicht zur Behandlung. Das Kehlkopfbild, das sich bei seinem Wiedererscheinen am 12. 12. 1950 bot, haben wir in Abb. 1[1]) dargestellt.

Wegen Tumorverdacht werden zwei Probeexzisionen vorgenommen (linkes Taschenband und Interarygegend). Das Ergebnis der histologischen Untersuchung (Befunde vom 15. 12. 1950, Prof. Wätjen) lautete:

Außer einer gutartigen Leukoplakie an dem länglichen Gewebsstückchen sind an beiden für Krebs sprechende Veränderungen nicht festzustellen.

Die Probeexzision wurde wiederholt, da der klinische Befund für Tumor sprach. Dieses Mal wurde sie bewußt tiefgreifend durchgeführt (Prof. Eckert-Möbius). Die histologische Überprüfung des Gewebsmaterials (Befund vom 27. 12. 1950, Prof. Wätjen) besagte:

Auch das jetzt übersandte Gewebsstückchen läßt histologisch keine Zeichen von Krebs erkennen.

Da die Atemnot beträchtlich zunahm, wurde zur Erweiterung der Glottis eine ausgiebige Abtragung der Interaryfalte und des rechten Aryknorpels vorgenommen und die Gegend des linken Taschenbandes gestichelt. In dem histologischen Befund von dem untersuchten exzidierten Aryknorpel (Befund vom 1. 2. 1951, Prof. Wätjen) hieß es:

Auch in dem jetzt übersandten Gewebsstückchen kann ich keinen Krebs feststellen. Es liegt eine Pachydermie mit Parakeratose des überziehenden Plattenepithels vor.

Das folgende Kehlkopfbild (Abb. 2) entwickelte sich im Verlaufe von 2 Monaten.

Es wurde abermals eine Probeexzision entnommen. Ihre histologische Untersuchung (Befund vom 7. 3. 1951, Prof. Wätjen) besagt:

Gutartige Pachydermie, kein Krebs.

Nach einem Vierteljahr hatte sich das folgende Kehlkopfbild entwickelt (Abb. 3).

Diese Wucherungen wurden in Autoskopie abgetragen. Ihre histologische Untersuchung (Befunde vom 28. 7. 1951, Prof. Wätjen) ergab dieses Mal folgenden Befund:

Das übersandte Gewebsstückchen aus dem Kehlkopf enthält jetzt einen ulzerierten, infiltrierend wachsenden, nicht verhornenden Plattenepithelkrebs.

---

1) Die im Original farbigen Aquarelle dieses und der übrigen Kehlkopfbilder sind von Dr. Ottlitz, Assistent der Klinik, gezeichnet worden.



Daraufhin wurde am 9. 8. 1953 eine Totalexstirpation des Kehlkopfes vorgenommen. Das Operationspräparat zeigte einen ausgedehnten subglottischen Tumor, der in der Tiefe der vorderen Kommissur auf die andere Seite übergegriffen hatte. Der Patient ist bis heute rezidivfrei geblieben.



Abb. 1. Glottis beinahe starr, linke Seite vollkommen fixiert. Der gesamte Larynx ist gerötet, das linke Taschenband stark verdickt und höckrig infiltriert. Ebenso ist die Interaryfalte und die Gegend des rechten Aryknorpels infiltriert. Blasse, diffuse derbe Infiltration des rechten Taschenbandes, auch rechte Seite nahezu unbeweglich. — Die Glottisweite beträgt bei der Respiration etwa 2—3 mm. Beide Stimmbänder sind von den Taschenbändern fast völlig überlagert. Keine Halslymphknoten. — Die WaR. wurde wiederholt und fiel abermals negativ aus.



Abb. 2. Glottis vollkommen starr, Beweglichkeit kaum noch vorhanden. Stimm- und Taschenbänder sind nicht voneinander zu unterscheiden. Die Gegend des rechten Aryknorpels ist narbig verzogen. Die Oberfläche ist verhältnismäßig glatt.

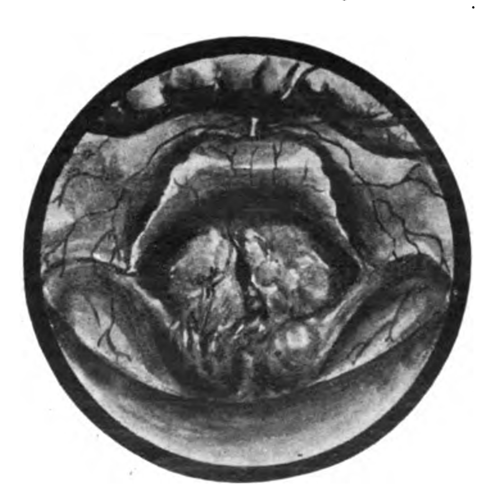


Abb. 3. Glottisspalt enger als vorher, unregelmäßig höckrig begrenzt und starr. In der Gegend der Aryknorpel haben sich granulationsartige Wucherungen gebildet, die den Eingang des Kehlkopfes erheblich einengen.

Zusammenfassung.

Ein Kehlkopfkranker wird von uns 2 Jahre lang beobachtet. Obwohl klinisch von Anfang an ein ausgedehnter Befund vorhanden ist, der für ein doppelseitiges Karzinom spricht, können fünf im Verlaufe der Beobachtungszeit vorgenommene Probeexzisionen histologisch keinen Hinweis auf eine bösartige Neubildung erbringen. Erst mit der sechsten Probeexzision wird ein Plattenepithelkrebs histologisch nachgewiesen. Die Operation ergibt einen ausgedehnten subglottisch gewucherten Krebs beider Stimm- und Taschenbänder.

Fall 2.

Die 57jährige Hausfrau Magdalene G. wurde 1 Jahr lang auswärts wegen einer bösartigen Kehlkopfneubildung fachärztlich behandelt. Der Diagnose lag das histologische Untersuchungsergebnis einer Probeexzision zugrunde (Befund vom 14. 1. 1949, Prof. Wätjen):

Es handelt sich bei dem Tumor des Taschenbandes um eine in der Submukosa entwickelte knotige Neubildung, die sich aus spindligen, etwas polymorphen Zellen zusammensetzt und

nur mäßige Ausreifung zu kollagenen Fasern aufweist. Mir sieht der Tumor verdächtig auf Fibrosarkom aus, und ich zweifle an seiner Gutartigkeit. Am Rande dieses Tumors auch Plattenepithelwucherungen ungewöhnlicher Art, von denen ich nicht sicher sagen kann, ob sie schon krebsige Veränderungen darstellen. Das Material ist dafür etwas ungünstig.

Auf Grund dieses Befundes wurde auswärts in der Zeit vom 24. 1. 1949 bis 25. 3. 1949 und vom 21. 7. bis 18. 8. 1949 eine Röntgentiefenbestrahlung durchgeführt. Am 11. 1. 1950, 12 Monate nach der ersten Probeexzision, wurde die Patientin nach Abklingen der Bestrahlungsreaktion wegen mangelhafter Rückbildung der Geschwulst in unsere Klinik zur weiteren Behandlung überwiesen. Das von uns vorgefundene Kehlkopfbild zeigt Abb. 4.



Abb. 4. Linkes Stimmband vom linken Taschenband vollständig überlagert. Es ist nur in der Gegend der vorderen Kommissur eben sichtbar. Linkes Taschenband tumorartig verdickt, von rötlicher, aber verhältnismäßig glatter Oberfläche. Gegend des linken Aryknorpels ödematös geschwollen, die aryepiglottische Falte aber deutlich vom linken Taschenband abgesetzt. Linke Seite vollkommen fixiert, rechte völlig unverändert und frei beweglich. Keine Halslymphknoten. — WaR. negativ. — Die internistische Untersuchung der Thoraxorgane ergab keinen wesentlichen krankhaften Befund.



Abb. 5. Es entwickelte sich im Bereich des linken Aryknorpels eine Ulzeration. Die tumorartige Vorwölbung des linken Taschenbandes hat deutlich an Umfang zugenommen. Ihre Oberfläche ist unregelmäßig und höckrig geworden. Außerdem scheint der Tumor an subglottischer Ausdehnung gewonnen zu haben. Die rechte Seite ist unverändert, die linke Seite nach wie vor völlig fixiert.

Aus dem Bereich des linken Taschenbandes wurde eine Probeexzision entnommen. Das histologische Ergebnis (Befund vom 17. 1. 1950, Prof. Wätjen) besagte:

An dem jetzt übersandten Gewebsstückchen kann ich die Tumorstrukturen vom ersten Untersuchungsbefund nicht wieder feststellen. Es findet sich normale Schleimhaut mit teilweise ödematösem, verschleimendem Stroma. Das Präparat der ersten Untersuchung steht bei mir zur Einsichtnahme zur Verfügung.

Wenn man will, kann man aus diesem Befund folgenden Schluß ziehen: Der Tumor ist infolge der Röntgentiefenbestrahlung histologisch nicht mehr nachweisbar. Er ist (vielleicht!) abgeheilt, und die jetzt noch vorhandenen Veränderungen sind als Bestrahlungsfolge anzusehen. Die klinische Beobachtung der folgenden 4 Monate lehrt aber etwas anderes, wie Abb. 5 zeigt.

Die klinische Schlußfolgerung dieser überraschenden Verschlechterung des Kehlkopfbildes im Verlaufe von 4 Monaten (man vergleiche nochmals die Bilder 4 und 5) kann nur heißen:

Es hat sich ein bösartiges Tumorrezidiv entwickelt!

Deshalb wurde am 23. 6. 1950 die Halbseitenexstirpation der linken Kehlkopfhälfte vorgenommen. Dabei fand sich außer den klinisch festgestellten Veränderungen am linken Stimm- und Taschenband ein ausgedehnter subglottischer Tumor, der makroskopisch die Mittellinie nicht überschritt.

Nach weiteren 4 Monaten entwickelte sich am Taschenband der erhaltengebliebenen rechten Seite des noch nicht verschlossenen Kehlkopfes eine Verdickung von derber Konsistenz. Die histologische Untersuchung (Befund vom 28. 11. 1950, Prof. Wätjen) einer hieraus entnommenen Probeexzision ergab:

Es liegt ein beginnender Plattenepithelkrebs vor, kein Fibrosarkom.

Es wurde deshalb im Tumorbereich eine Radiumplatte eingelegt. Eine weitere, 5 Monate später vorgenommene Probeexzision vom Hypopharynx erbrachte folgenden Befund (Befund vom 23. 5 1951, Prof. Wätjen):

Es handelt sich um ein Krebsrezidiv in Form eines sehr unreifen, medullären, polymorphzelligen Karzinoms.

Der Rezidivtumor wurde abgetragen und eine Röntgentiefenbestrahlung durchgeführt. Die Patientin kam einen Monat später aus unbekannter Ursache ad exitum.

Zusammenfassung.

Zwischen erster Probeexzision, die histologisch fibrosarkomähnliche, aber auch karzinomverdächtige Gewebsstrukturen zeigte, und operativem Eingriff (Halbseitenexstirpation) liegt eine Beobachtungszeit von 1½ Jahren. Auf Grund des ersten histologischen Befundes wurde auswärts eine Röntgentiefenbestrahlung durchgeführt, die den Tumor zur Rückbildung brachte, wenn man das Ergebnis der 5 Monate nach der Bestrahlung entnommenen negativen Probeexzision so bewerten will. Die Indikation zur Halbseitenexstirpation wird gestellt, weil klinisch sich in der kurzen Zeit von 5 Monaten ein Bild entwickelt hatte (vgl. Abb. 4 und 5), das ohne Zweifel für ein Wiedererscheinen des Tumors sprach. Da die danach auftretenden Rezidive histologisch sich als Plattenepithelkarzinome erwiesen, ist anzunehmen, daß es sich auch bei den vorausgegangenen Veränderungen um ein Plattenepithelkarzinom gehandelt hat, zumal der erste histologische Befund nicht eindeutig war und beide Möglichkeiten zuließ. Hervorheben möchten wir in diesem Fall nochmals, daß die Indikation zur Halbseitenexstirpation auf Grund der eindeutigen klinischen Diagnose gestellt wurde. Die örtlichen Rezidive und der tödliche Ausgang hätten wahrscheinlich vermieden werden können, wenn auf Grund des klinischen Befundes früher operiert worden wäre.

Fall 3.

Der 72jährige Rentner Walter R. kam am 16. 4. 1953 zur ersten Untersuchung in unsere Klinik. Er gab an, seit 6 Wochen an Hals- und Schluckschmerzen zu leiden. Die Stimme sei schon immer etwas heiser gewesen. Die Heiserkeit habe aber in letzter Zeit zugenommen. Der für die geklagten Beschwerden auffallend geringe Kehlkopfbefund ist aus Abb. 6 ersichtlich.

Die histologische Untersuchung einer Probeexzision aus der Gegend des rechten Aryknorpels (Prof. Eckert-Möbius) brachte das folgende Ergebnis (Befund vom 18. 4. 1953, Prof. Wätjen):

In dem kleinen Stückchen Schleimhaut der Aryknorpelgegend liegt submukös in Fettgewebe eingeschlossen Schleimgewebe wie bei einem Myxom, so daß ich hier an eine Kombination von Lipom und Myxom im Sinne eines Lipo-Mixoms der Submukosa denken möchte. Für Bösartigkeit sind keine Anzeichen vorhanden.

3 Monate später hat sich das folgende Kehlkopfbild entwickelt (Abb. 7).

Das rasante Wachstum des Tumors innerhalb zweier Monate und die völlige Fixierung der rechten Kehlkopfhälfte lassen klinisch das Vorliegen einer bösartigen Neubildung ziemlich sicher erscheinen. Es wurde deshalb am 31. 7. 1953 eine Halbseitenexstirpation vorgenommen. Das Operationspräparat zeigte einen ausgedehnten höckrigen Tumor, der



weit in den subglottischen Raum eingewachsen war und den gesamten Morgagnischen Ventrikel ausfüllte. Nach oben war der Tumor von dem infiltrierten Taschenband bedeckt. Histologisch konnte aus dem Tumor des Operationspräparates folgender Befund erhoben werden (Befund vom 9. 9. 1953, Dr. Reiß, Pathologisches Institut Halle):

Das Gewebsstück aus einem Kehlkopftumor enthält einen stark infiltrierend und destruierend wachsenden, soliden, verhornenden Plattenepithelkrebs (Carcinoma simplex) mit entzündlicher Stromareaktion.



Abb. 6. Die diffus leicht verdickte rechte Arygegend ist ohne Anzeichen eines Ödems. Rechtes Stimmband grau-weiß, im Vergleich zu links etwas verdickt. Rechte Kehlkopfhälfte völlig fixiert, linke Seite normal beweglich. Keine Halslymphknoten. — WaR. negativ. — Thoraxorgane o. B.



Abb. 7. Die Schwellung der rechten Arygegend hat erheblich zugenommen, geringes Ödem der Interarygegend. Ziemlich glatte, rötliche Schwellung des rechten Taschenbandes, die das rechte Stimmband fast völlig verdeckt, besonders in den hinteren Anteilen. Rechtes Taschenband und die deutlich verdickte rechte aryepiglottische Falte gehen ohne deutliche Abgrenzung ineinander über. Beide Stimmbänder sind gerötet. Die rechte Seite ist völlig unbeweglich, die linke genügend beweglich und normal konfiguriert.

Zusammenfassung.

Klinisch liegt bei der ersten Untersuchung des 72jährigen Patienten ein Bild vor, das vor allem wegen der frühzeitigen Fixation der befallenen Kehlkopfseite an eine bösartige Neubildung denken läßt. Innerhalb von 3 Monaten nimmt der Befund derart an Ausdehnung zu (man vergleiche nochmals die Abb. 6 und 7), daß der Verdacht auf ein malignes Kehlkopfneoplasma klinisch zur Gewißheit wird. Die Indikation zur Halbseitenexstirpation wird auf Grund des klinischen Bildes und Verlaufes gestellt, obwohl die vorgenommene Probeexzision keinen Anhalt für Tumor ergab. Die histologische Bestätigung, daß ein infiltrierend und destruierend wachsender Plattenepithelkrebs vorgelegen hat, erfolgt erst aus dem Material des Operationspräparates.

Fall 4.

Der 65jährige Fleischermeister Erich W. kam am 29. 4. 1953 zur ersten Untersuchung in unsere Klinik. Bei uns gab er an, seit 3 Jahren heiser zu sein. Er war deswegen außerhalb fachärztlich mit konservativen Maßnahmen behandelt worden. Im letzten halben Jahr hätten sich Schluckschmerzen eingestellt, die in beide Ohren ausstrahlten. Abb. 8 zeigt das Kehlkopfbild, wie es sich bei der ersten Untersuchung des Patienten bei uns darbot.

Aus dem Tumorgebiet wurde eine Probeexzision entnommen. Der histologische Befund (Befund vom 9. 5. 1953, Prof. Wätjen) hat folgenden Wortlaut:

An den übersandten Schleimhautstückchen keine Zeichen von Krebs. An einem mit geschichtetem Plattenepithel überzogenen Schleimhautstückchen eine Geschwürsbildung mit sehr dichter Rundzelleninfiltration in den submukösen Schichten. Spezifisch? Mich würde der Ausfall der Luesreaktion interessieren.

Wegen des zunehmenden Stridors mußte am 2. 5. 1953 eine Tracheotomie vorgenommen werden. 4 Wochen später wurde wegen des negativen histologischen Befundes die Probeexzision im Bereich des linken Aryknorpels wiederholt. Das Kehlkopfbild hatte sich inzwischen folgendermaßen geändert (Abb. 9).



Abb. 8. Stimmbänder beiderseits nicht beweglich. Rechte Seite — abgesehen von leichter diffuser Rötung und geringer Verdickung des vorderen Drittels des Stimmbandes — annähernd normal konfiguriert. Linke Seite in einen zusammenhängenden Tumor umgewandelt, der vom Aryknorpel bis zur vorderen Kommissur keine wesentliche Differenzierung aufweist. Links erbsengroßer Venenwinkellymphknoten. — Bei der Autoskopie stellt sich heraus, daß auch die Epiglottis stark infiltriert ist und sich kaum zurückdrängen läßt. — WaR. negativ. — Thoraxorgane ohne wesentlich krankhaften Befund.



Abb. 9. Der zusammenhängende Tumor der linken Seite ist praktisch unverändert (vgl. Abb. 8). Jetzt ist aber auch die rechte Seite befallen. Das sich vorwölbende rechte Taschenband verdeckt das rechte Stimmband bis auf einen kleinen Teil im hinteren Drittel fast vollständig. Hochgradige Schwellung beider Arygegenden.

Der histologische Befund (Befund vom 9. 6. 1953, Dr. Reiß, Pathologisches Institut Halle) besagt:

Das Gewebsstück vom Aryknorpel läßt auch jetzt keine Zeichen für eine bösartige Neubildung oder eine spezifische Entzündung erkennen. Neben einer leichten Pachydermie des Plattenepithels findet sich eine starke fibrin- und eiweißreiche ödematöse Durchtränkung des Bindegewebes mit geringfügigen herdförmigen Rundzelleninfiltraten.

Nach einem weiteren Monat wurde die Probeexzision aus der Schleimhaut des linken Aryknorpels nochmals wiederholt. Die histologische Untersuchung (Befund vom 6. 7. 1953, Dr. Großmann, Pathologisches Institut Halle) ergab:

An dem übersandten Gewebsstück findet sich eine umschriebene Leukoplakie des mehrschichtigen überziehenden Plattenepithels nebst subepithelialen, stärkeren, fleckförmigen, chronisch-entzündlichen Zellinfiltraten und beträchtlichem Ödem der Tunica propria. Im untersuchten Material kein Anhalt für bösartige Neubildung.

Die seit 3 Jahren bestehende Heiserkeit mit zunehmender Fixation beider Stimmbänder und die allmähliche Entwicklung einer doppelseitigen, ausgesprochen tumorartigen Schwellung beider Taschenbänder machen es klinisch sehr wahrscheinlich, daß eine bösartige Neubildung vorliegt. Es wurde deshalb am 28. 7. 1953 trotz negativer Probeexzisionsergebnisse eine Kehlkopftotalexstirpation vorgenommen. Das operativ

gewonnene Kehlkopfpräparat zeigt außer den klinisch festgestellten Taschenbandveränderungen tumoröse Wucherungen an der Hinterseite und am Oberrand der linken Schildknorpelplatte zwischen Schildknorpel und Zungenbein. Von beiden Stellen wurde je eine Probeexzision entnommen. Wir zitieren das Untersuchungsergebnis der histologischen Untersuchung des Operationsmaterials (Befund vom 31. 7. 1953, Prof. Wätjen):

Der jetzt zur Einsendung kommende Tumor ist ein Plattenepithelkrebs mit fast fehlender Verhornungsneigung. Wechselnd starke entzündliche Umgebungsreaktion.

Zusammenfassung.

Bei der ersten klinischen Untersuchung des 65jährigen Patienten wird die gesamte linke Kehlkopfhälfte tumorös verdickt gefunden, während die rechte Kehlkopfseite noch annähernd normal gestaltet ist. Beide Kehlkopfseiten sind aber praktisch unbeweglich. Während drei in Abständen von 4 Wochen vorgenommene Probeexzisionen histologisch nur chronisch entzündliche Veränderungen zeigen, weist der klinische Verlauf, die rasche Zunahme der Geschwulstbildung und ihr Übergreifen auf die andere Seite (vgl Abb. 8 und 9) auf die Bösartigkeit der Neubildung hin. Die Indikation zur Totalexstirpation wird auf Grund klinischer Erwägungen gestellt. Aus dem Material des Operationspräparates angefertigte histologische Präparate bestätigen nachträglich die Bösartigkeit der Neubildung.

Fall 5.

Der 71jährige Rentner Heinrich S. suchte am 22. 4. 1953 unsere Klinik auf. Er gab an, seit 10 Wochen heiser zu sein. Irgendwelche anderen Beschwerden waren nicht vorhanden. Abb. 10 gibt das bei der ersten Untersuchung vorgefundene Kehlkopfbild wieder.

Da die Schwellung des linken Taschenbandes in Verbindung mit einer geringen Bewegungseinschränkung links für das Bestehen eines malignen Tumors spricht, wird eine Probeexzision aus dem Taschenband entnommen. Das Ergebnis der histologischen Untersuchung (Befund vom 30. 4. 1953, Prof. Wätjen) lautete:

Die übersandten Probeexzisionsstückchen enthalten sämtlich keinen Tumor, sondern nur chronisch-entzündliche submuköse Infiltration und stärkeres Ödem der Submukosa.

In den folgenden 4 Wochen wurde der Patient regelmäßig ambulant beobachtet. Die Schwellung des linken Taschenbandes und die Bewegungseinschränkung der linken Kehlkopfhälfte nahmen stetig zu. Es wurde deshalb die Probeexzision wiederholt. Der Wortlaut der histologischen Untersuchung (Befund vom 27. 5. 1953, Dr. Reiß, Pathologisches Institit Halle) besagte:

An den übersandten Probeexzisionsstückchen lassen sich Zeichen von Krebs nicht feststellen. Das Plattenepithel weist den Befund einer Pachydermie mäßig starken Grades auf. Im Schleimhautbindegewebe finden sich äußerst dichte chronisch-entzündliche, lymphoplasmazelluläre Infiltrate, ohne daß jedoch Hinweise auf spezifische Strukturen gegeben wären.

Da sich klinisch der Verdacht auf eine bösartige Neubildung trotz der negativen Probeexzisionsergebnisse verstärkte, wurde der Patient stationär aufgenommen, um mit Hilfe aller klinischen Untersuchungsmethoden zu einer endgültigen Diagnose zu kommen. Autoskopisch, endoskopisch und röntgenologisch konnte mit Sicherheit nachgewiesen werden, daß der Tumor sich unter dem linken Taschenband in den subglottischen Raum hinein entwickelte. Offenbar hatte er unter der vorderen Kommissur die Mittellinie bereits überschritten. Auf Grund dieses Befundes wurde dem Patienten am 17. 6. 1953 die Totalexstirpation vorgeschlagen, obwohl die Probeexzision negativ ausgefallen war. Der Patient lehnte die Operation zunächst ab und stellte sich erst nach 5 Wochen wieder vor. Den Kehlkopfbefund, der sich nach dieser Zeit entwickelt hatte, zeigt Abb. 11.

Das rasche Wachstum des Tumors in 4 Monaten, wie es deutlich in den Bildern 10 und 11 zum Ausdruck kommt, die völlige Bewegungseinschränkung der linken Seite und die höckrige Beschaffenheit des Tumors im Bereich der Glottis und im subglottischen Raum lassen klinisch nicht den geringsten Zweifel an der Bösartigkeit der Neubildung aufkommen. Obwohl histologisch keine Bestätigung der klinischen Diagnose zu erlangen war, wurde am 3. 9. 1953 die Kehlkopftotalexstirpation vorgenommen. Es fand sich ein ausgedehnter

subglottischer höckriger Tumor, der unter der vorderen Kommissur die Mittellinie überschritten hatte. Der Morgagnische Ventrikel war ausgefüllt mit Tumormassen, über denen das infiltrierte Taschenband gelagert war. Wir zitieren das Ergebnis der histologischen Untersuchung des Tumors (Befund vom 9. 9. 1953, Dr. Reiß, Pathologisches Institut Halle):

Das übersandte Stück aus dem Kehlkopftumor enthält einen infiltrierend und destruierend wachsenden, oberflächlich papillär gestalteten, soliden, verhornenden Plattenepithelkrebs mit starker Polymorphie der Epithelien und reichlich auch atypischen Kernteilungsfiguren. Stark entzündliche Umgebungsreaktion.

Die rechte Kehlkopfseite erweist sich makroskopisch und histologisch als tumorfrei.



Abb. 10. Diffuse Rötung und Schwellung des linken Taschenbandes in den vorderen Anteilen. Linkes Stimmband nur im hinteren Drittel sichtbar, vorn von dem geschwollenen Taschenband verdeckt. Rechte Kehlkopfhälfte o. B. Geringe Bewegungseinschränkung links, ausreichende Beweglichkeit rechts. Keine Halslymphknoten. — WaR. negativ. — Die Untersuchung der Thoraxorgane zeigte keine auffälligen Abweichungen von der Norm.



Abb. 11. Das linke Stimm- und Taschenband und die linke Plica aryepiglottica sind in einen derben, wenig differenzierten Tumor von verhältnismäßig glatter Oberfläche umgewandelt. An der Innenseite des Tumors im Glottisspalt und offenbar auch subglottisch ist eine höckrige Oberfläche zu erkennen. Rechtes Stimmband wenig gerötet und in den vorderen Anteilen vom Tumor verdeckt. Außer einer geringen Verdickung der rechten Arygegend ist die rechte Kehlkopfseite im großen und ganzen normal konfiguiert. Linke Seite völlig fixiert, rechte beweglich.

Zusammenfassung.

Ein 71jähriger Rentner wird 4 Monate lang klinisch beobachtet. In dieser Zeit dehnt sich ein anfangs kleiner, nur die vorderen Anteile des linken Taschenbandes einnehmender Tumor auf die gesamte linke Kehlkopfhälfte aus. Die anfangs noch vorhandene Beweglichkeit der linken Seite schwindet in diesen 4 Monaten vollständig. Endoskopische und röntgenologische Untersuchungen machen die weite Ausdehnung des Tumors im subglottischen Raum gewiß. Trotz dieses völlig eindeutigen Befundes kann zweimalige Probeexzision keinen Hinweis auf die Bösartigkeit der Neubildung erbringen. Bei der auf Grund klinischer Erwägungen vorgenommenen Totalexstirpation wird ein Operationspräparat gewonnen, aus dessen ausgedehnten Tumormassen nachträglich auch histologisch der Beweis der Bösartigkeit der vorgefundenen Neubildung einwandfrei erbracht werden kann.

Fall 6.

Der 61jährige Landwirt Friedrich J. wurde seit dem Jahre 1940 auswärts fachärztlich beobachtet und behandelt. Das Ergebnis der histologischen Untersuchung der ersten, auswärts entnommenen Probeexzision hat folgenden Wortlaut (Befund vom 13. 4. 1940, Prof. Wätjen):

Es liegt ein Schleimhautpapillom des Stimmbandes vor mit starker oberflächlicher Verhornung an einigen Stellen nach Art einer Hyperkeratose, wie sie gelegentlich an den Zungenpapillen bei der Haarzunge beobachtet werden kann. Eine Hornperlbildung findet sich auch hin und wieder in den in die Tiefe ziehenden Plattenepithelzapfen. Die Abgrenzung des Plattenepithels gegen die Submukosa ist jedoch an allen Stellen, die im Präparat übersehen werden. scharf. Ich halte nach dem histologischen Präparat in diesem Zustand einen Krebs für nicht vorliegend. Trotz des Fehlens sogenannter präkanzeröser Zeichen würde ich doch zur Überwachung raten, da man nie wissen kann, wie sich ein solches Papillom entwickelt. Für Tbc sind keine Anhaltspunkte da. Diagnose: Stark verhornendes Papillom des Stimmbandes, histologisch kein Krebs.

Das histologische Untersuchungsergebnis einer 6 Jahre später, ebenfalls auswärts entnommenen Probeexzision (Befund vom 25. 10. 1946, Prof. Wätjen) lautet:

Die übersandten Gewebsstückchen zeigen lediglich die Befunde einer gutartigen Pachydermie mit stärkerer Verhornung eines geschichteten Plattenepithels. Keine Zeichen für Krebs. Diagnose: Pachydermie.

Im Jahre 1951 — also 11 Jahre nach der ersten Probeexzision — wurde der Patient unserer Klinik zur Weiterbehandlung überwiesen. Der Kehlkopf bot das folgende Bild (Abb. 12).





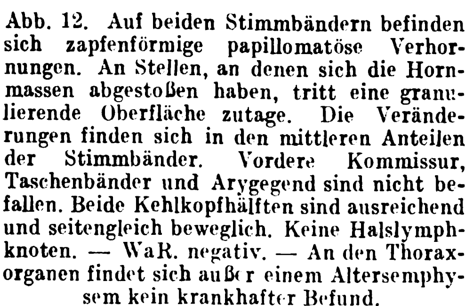


Abb. 12. Auf beiden Stimmbändern befinden sich zapfenförmige papillomatöse Verhornungen. An Stellen, an denen sich die Hornmassen abgestoßen haben, tritt eine granulierende Oberfläche zutage. Die Veränderungen finden sich in den mittleren Anteilen der Stimmbänder. Vordere Kommissur, Taschenbänder und Arygegend sind nicht befallen. Beide Kehlkopfhälften sind ausreichend und seitengleich beweglich. Keine Halslymphknoten. — WaR. negativ. — An den Thoraxorganen findet sich außer einem Altersemphysem kein krankhafter Befund.

Abb. 13. Das gesamte rechte Stimmband ist in einen Tumor von unregelmäßiger Oberfläche umgewandelt, der von weißlichen Auflagerungen bedeckt ist. Das linke Stimmband erscheint dem gegenüber verhältnismäßig glatt. Nur in seinem hinteren verdickten Drittel sind einige Vertiefungen zu sehen, auf denen sich offenbar Hornmassen befunden haben, die abgestoßen wurden. Die Taschenbänder sind frei. Vergleicht man dieses Bild mit dem vorhergehenden, so fällt auf, daß die rechte Arygegend verdickt ist. Die Konturen des Stellknorpels sind aber noch zu erkennen. Ebenso erscheint die Interarygegend etwas verdickt. Die linke Arygegend ist unverändert. Am auffälligsten ist jetzt die hochgradige Bewegungseinschränkung der stärker befallenen rechten Kehlkopfseite. Die linke Seite ist beweglich. Keine Halslymphknoten. — Die wiederholte WaR. fällt negativ aus.

Es wurde eine Probeexzision aus den veränderten Teilen der Stimmbänder entnommen. Das histologische Untersuchungsergebnis (Befund vom 21. 7. 1951, Prof. Wätjen) besagt:

Gutartige Papillombildung mit starker Hyperkeratose am Stimmband. Kein Krebs.

Der Patient erschien 14 Monate nicht zur Behandlung in der Klinik. Er wurde danach von auswärts wegen zunehmender Atemnot zur Tracheotomie in die Klinik eingewiesen. Das Kehlkopfbild, das sich bei seiner Einweisung bot, ist in Abb. 13 dargestellt.

Vom rechten Stimmband wurde eine Probeexzision angefertigt. Histologisch wurde folgende Diagnose (Befund vom 6. 11. 1952, Prof. Wätjen) mitgeteilt:

Es handelt sich um eine stark ausgeprägte Pachydermie des Stimmbandes mit Hyperkeratose und starker Akanthose des Plattenepithels. Präkanzeröser Zustand nicht ausgeschlossen. Daneben finden sich unspezifische Granulationen.

Da histologisch kein Karzinom nachgewiesen werden konnte und der klinische Befund nicht vollständig eindeutig war, andererseits der histologische Befund aber an eine Präkanzerose denken ließ, wurde zunächst auf weitere Probeexzisionen verzichtet und der Patient einer regelmäßigen klinischen Kontrolle unterworfen. In den folgenden 4 Monaten entwickelte sich der in Abb. 14 dargestellte Befund.



Abb. 14. Der Tumor hat sich jetzt auf das gesamte Stimm- und Taschenband ausgedehnt und überschreitet vorn die Mittellinie. Seine Oberfläche ist unregelmäßig von matter, grauweißlicher Farbe, teilweise von rötlichen Granulationen durchsetzt. Der Tumor verdeckt die vorderen Anteile des linken Stimmbandes. Der sichtbare Anteil des linken Stimmbandes ist wie bisher in den hinteren Anteilen höckrig verdickt. Linkes Taschenband und linke Arygegend scheinen unverändert zu sein. Rechte Arygegend und rechte aryepiglottische Falte sind hochgradig ödematös verdickt und geschwollen. Die Beweglichkeit der rechten Kehlkopfhälfte ist jetzt vollständig aufgehoben, aber auch die linke Seite ist nur eingeschränkt beweglich. Die Glottis wird von dem Tumor eingeengt. Bei der Inspiration öffnet sich im hinteren Teil der Glottis nur ein schmaler dreieckiger Spalt. Keine Halslymphknoten.

Wegen hochgradiger Atemnot mit nächtlichen Erstickungsanfällen wurde der Patient stationär aufgenommen. Es wurde eine ausgesprochen tiefgreifende Probeexzision entnommen und zur histologischen Untersuchung eingeschickt. Der histologische Untersuchungsbefund (Befund vom 27. 5. 1953, Dr. Reiß, Pathologisches Institut Halle) lautete:

Auch jetzt liegt wieder wie bei der ersten Untersuchung eine Neubildung vor vom Aufbau eines oberflächlich stark verhornten Fibroepithelioms, an dem sich sichere, für Krebs sprechende Befunde nicht feststellen lassen. Das Präparat wurde Herrn Prof. Wätjen zur Beurteilung zugleich mit dem früheren Befund vorgelegt. Eine Präkanzerose ist nach wie vor nicht auszuschließen.

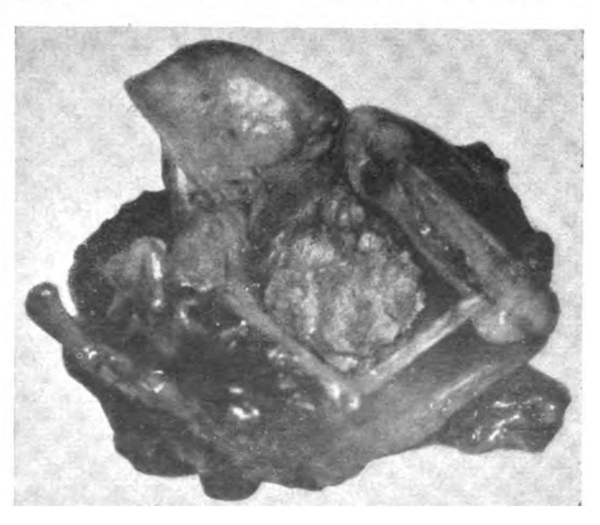


Abb. 15.

Die rasche Entwicklung eines bedrohlichen Krankheitsbildes, das schnelle Wachstum der sichtbaren Geschwulstbildungen in den letzten 6 Monaten, die völlige Fixation einer Kehlkopfhälfte und das Vorliegen eines präkanzerösen Zustandes im histologischen Bild machen es wahrscheinlich, daß auch hier eine ausgedehnte bösartige Neubildung vorliegt, obwohl histologische Untersuchungen keinen sicheren Anhalt dafür geben. Der Allgemeinzustand des Patienten zwang zu einer Entscheidung. Am 6. 6. 1953 wurde eine Kehlkopftotalexstirpation vorgenonnem. Das Operationspräparat ist in vorstehendem Bild (Abb. 15) wiedergegeben.

Es handelt sich um einen ausgedehnten weißlichen Tumor mit feinhöckriger Oberfläche, der blumenkohlartig gegen das Kehlkopflumen vorspringt und das gesamte Kehlkopfinnere fast vollständig ausfüllt. Man beachte die starke subglottische Ausdehnung der Geschwulst.

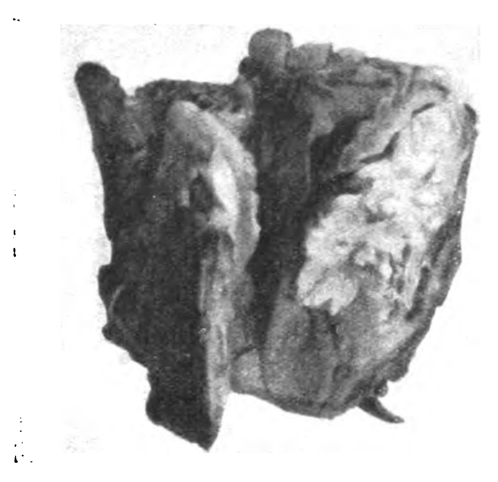


Abb. 16.

Das nebenstehende Bild (Abb. 16) zeigt einen Querschnitt durch den Tumor.

Es kommen auf diesem Bild die starke subglottische Ausdehnung und das Befallensein des Morgagnischen Ventrikels deutlich zum Ausdruck. Man sieht wie der Tumor oben vom entzündlich infiltrierten Taschenband überdeckt wird. Zwischen Taschenband und Tumor findet sich ein Spalt.

Die genaue histologische Untersuchung des Tumors zeigt große Massen von Plattenepithelwucherungen. Sicher infiltratives Wachstum konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 17).

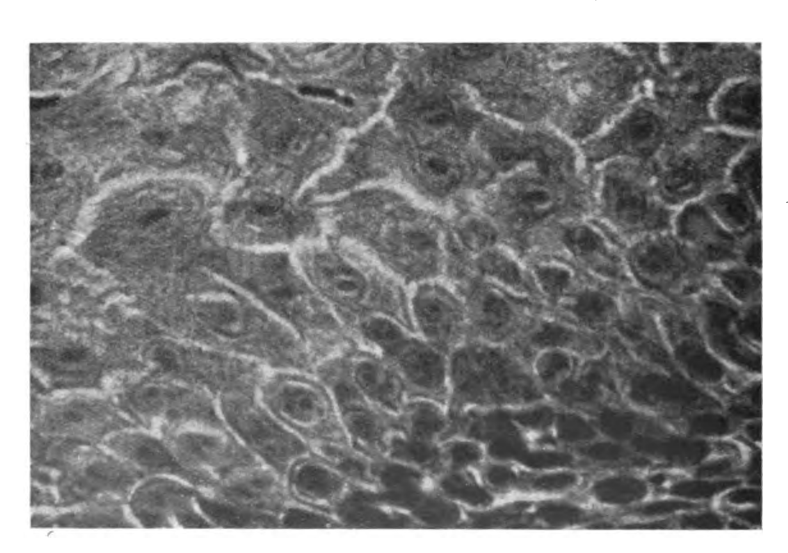


Abb. 17.

Zusammenfassung.

Ein 64jähriger Patient wird vor Ausführung der Totalexstirpation des Kehlkopfes 11 Jahre auswärts fachärztlich behandelt und steht 2 Jahre in unserer klinischen Beobachtung. Fünf in dieser Zeit wegen Verdacht auf Tumor vorgenommene Probeexzisionen ergeben keinen Anhalt für die Bösartigkeit der beobachteten Geschwulst, sondern stets nur den Befund eines stark verhornenden Papilloms. Die Totalexstirpation wird vorgenommen, weil die örtlichen Erscheinungen dazu zwingen und klinisch ein maligner Prozeß immerhin wahrscheinlich ist. Die histologische Untersuchung des sehr großen, vorwiegend subglottisch gelegenen Tumors nach der Kehlkopfexstirpation ergibt ausgedehnte Plattenepithelwucherungen ohne sicheres infiltratives Wachstum.

Klinische Folgerungen.

Wir haben sechs typische Fälle beschrieben, typisch deshalb, weil sie als Vertreter einer ganz bestimmten Gruppe von Kehlkopfneubildungen gelten können, mit der sich der

Kliniker immer wieder auseinanderzusetzen hat. Diese Gruppe ist charakterisiert durch den Widerspruch zwischen dem eindeutigen klinischen Bild und dem negativen Ergebnis mehrfach wiederholter Probeexzisionen. Die klinischen Veränderungen sind hierbei zuweilen so eindeutig, daß schon bei der ersten Untersuchung der dringende Verdacht auf das Vorliegen einer bösartigen Neubildung geäußert werden muß, zuweilen sind sie auch so hochgradig, daß schon die lokalen Beschwerden (Atemnot, Schluckschmerzen) zum Eingreifen zwingen (Falle 4 und 6). Die histologische Untersuchung probeexzidierter Stücke aus dem sichtbaren Tumorbereich fällt negativ aus oder macht höchstens das Vorliegen eines präkanzerösen Zustandes wahrscheinlich. Sichere Anzeichen eines infiltrierend wachsenden Tumors sind im histologischen Bild nie nachzuweisen.

Es erhebt sich die Frage, warum bei eindeutigem klinischem Erscheinungsbild die Ergebnisse oft mehrfach wiederholter Probeexzisionen den Kliniker enttäuschen. Die Antwort hierauf dürfte lauten: Das spezifische Tumorgewebe wurde bei der Entnahme der Probeexzision nicht erfaßt. Mit dieser Antwort wird eine neue Frage aufgeworfen: Warum verfehlt der Kliniker, der die krankhafte Veränderung im laryngoskopischen oder autoskopischen Bild direkt vor Augen hat, bei der Probeexzision den eigentlichen Tumor?

Hierfür dürften nach unseren Beobachtungen verschiedene Gründe maßgebend sein:

1. Die Probeexzision erreicht nur die oberflächlichen Gewebsschichten des Tumors. Gerade bei den meist flach gewölbten Tumoren der Taschenbänder und Stellknorpel, die den notwendigerweise kleinen Exzisionsstanzen keine günstige Angriffsfläche bieten, wird das häufig der Fall sein. Da z. B. Karzinome histologisch eindeutig nur diagnostiziert werden können, wenn im Schnitt auch tieferliegende Gewebspartien getroffen sind, kann in diesem Fall unter Umständen eine entscheidende Diagnose unmöglich sein. Auch eine ungünstige Schnittführung mehr oder weniger parallel zur Oberfläche, die bei den meist kleinen Probeexzisionsstücken aus dem Kehlkopf nicht zu vermeiden ist, kann eine eindeutige histologische Diagnose unmöglich machen, obwohl Tumor gefaßt wurde. Die Probeexzision muß deshalb möglichst tiefgreifend sein, um entsprechend große Gewebsstückchen zu erhalten, an denen sich infiltrierendes und destruktives Wachstum einwandfrei nachweisen lassen. Hierauf wurde auf der Tagung der Medizinisch-wissenschaftlichen Gesellschaft für Otolaryngologie an der Universität Halle im Jahre 1949 vor Fachvertretern des HNO-Gebietes von Wätjen besonders nachdrücklich hingewiesen.

Erleichtert kann eine ausreichend tiefgreifende Probeexzision werden — besonders wenn der Tumor nur tangential faßbar ist — durch Verwendung der Greifensteinschen Stachelstanze oder noch zuverlässiger durch das 1951 von Frenzel angegebene Verfahren, bei dem zunächst mit einem zweischneidigen Messer eine spaltartige Tasche hergestellt und dann die schneidende Zange in diese Tasche eingeführt wird.

2. Die Entnahmestelle der Probeexzision im Kehlkopf kann falsch gewählt sein, wie Wätjen auf derselben Tagung betonte. Der Tumor ist meist von derbem, entzündlich infiltriertem Gewebe umgeben. Von dieser peritumorösen Entzündung ist auch bei autoskopischer Betrachtung der eigentliche Tumor oft nicht zu unterscheiden (s. Abb. 3, 4, 7, 8, 9 und 11). Insbesondere können an funktionell stark beanspruchten Stellen im Gefolge der durch Tumoren bedingten Verdrängungserscheinungen entzündliche Infiltrationen entstehen, ohne daß diese mit dem Tumor selbst unmittelbar etwas zu tun haben müssen. So kommt es im Bereich der funktionell stark beanspruchten Stimm- und Taschenbänder und auch über den Stellknorpeln recht häufig zu ausgedehnten chronisch-entzündlichen Reaktionen im Gefolge bösartiger Neubildungen. In Fall 4 entwickelte sich z. B. bei nur linksseitigem Tumor eine entzündliche Infiltration der gesamten rechten Seite (Abb. 9), die im autoskopischen Bild ohne weiteres als tumorverdächtig angesehen werden mußte. Bei der eingehenden histologischen Untersuchung des Operationspräparates erwies sich aber die rechte Seite sicher als tumorfrei. Aus diesen Beispielen geht hervor, daß entzündliche Infiltrationen als tumoröse Veränderungen imponieren können und umgekehrt. Es ist für den Laryngologen oft sehr schwer zu unterscheiden, was bei den ausgedehnten, im autoskopischen Bild sich darbietenden Veränderungen als „Tumor“ und was als „Entzündung“ anzusehen ist.

3. Es kommen anscheinend gar nicht selten infiltrierend wachsende Tumoren des Kehlkopfes vor, die sich aus der Tiefe des Ventriculus Morgagnii heraus entwickeln. Anfangs stülpen sie das Gewebe des darüber liegenden Taschenbandes vor sich her und verändern es entzündlich (Fälle 2, 3, 4, 5 und 6, s. auch Abb. 16). Diese Art von Tumoren erreicht erst sehr spät die sichtbare Oberfläche des Kehlkopfes. Auch eine tiefgreifende Probeexzision kann sie erst bei fortgeschrittenem Tumorwachstum erreichen. Nach unseren Beobachtungen sind derartige tiefsitzende Tumoren recht häufig.

In solchen histologisch nicht klärbaren Fällen wird der Kliniker nur widerstrebend durch laufend wiederholte Probeexzisionen eine Entscheidung herbeizuführen versuchen. Denn sicherlich ist die Frage berechtigt: Ist es nicht schädlich, aus einem krankhaft veränderten Kehlkopf laufend Gewebe zu entfernen und immer wieder regenerative und entzündliche Vorgänge auszulösen? Die experimentelle Geschwulstforschung hat sich mit dieser Frage befaßt. Beim experimentellen Teerkrebs der Mäuse entstehen besonders schnell Karzinome an geteerten Hautpartien, wenn man nach der Teerung an den vorbehandelten Hautpartien eine Verletzung, einen mechanischen Reiz, setzt (Deelman). Dieser mechanische Reiz kann verschiedenster Art sein: Skarifikation, örtlich begrenzte Verbrennungen, Stanzverletzungen usw. (Dietrich, Lipschütz). Wir nennen die Vorbehandlung mit einem kanzerogenen Stoff — in dem erwähnten Beispiel Teer — einen spezifischen Reiz, das Setzen einer mechanischen Gewebsalteration einen unspezifischen Reiz. Der unspezifische Reiz, das Trauma, erzeugt an sich kein malignes Wachstum, löst aber bei einer bestehenden Disposition die krebsige Entartung beschleunigt aus (Bauer). So erzeugte man z. B. bei Kaninchen durch Arsenschädigung als unspezifischen Reiz eine allgemeine Disposition, mit einer krebsigen Entartung zu reagieren. Kamen jetzt lokale Verbrennungen als unspezifischer Reiz hinzu, so entstanden an diesen Stellen infiltrierend wachsende Neubildungen (Fischer-Wasels).

Diese Verhältnisse sind natürlich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar. Aber auch beim Menschen kennen wir eine Karzinombereitschaft — sei sie angeboren oder erworben. Wir haben einstweilen keine Methode, sie zu erkennen. Gedanklich erscheint es jedoch möglich, daß bei bestehender — wenn auch nicht erkennbarer — Karzinombereitschaft durch wiederholte mechanische Schädigung des Gewebes (Probeexzisionen) ein malignes Wachstum ausgelöst werden kann.

Unwillkürlich müssen wir bei unserem ersten Fall fragen, ob nicht das Karzinom durch unsere Maßnahmen (sieben Probeexzisionen, Kaustik) provoziert war. Der vor der ersten Probeexzision in Abb. 1 abgebildete, deutlich Höckerbildung zeigende Befund zusammen mit der schon damals hochgradigen Bewegungseinschränkung beider Stimmbänder macht es jedoch wahrscheinlich, daß bereits zu diesem Zeitpunkt das bei der letzten Probeexzision gesicherte Karzinom vorgelegen hat. Trotzdem sind wir in der Folgezeit mit mehrfach wiederholten Probeexzisionen zurückhaltender geworden. Deshalb haben wir in unserem Fall 6, bei dem nach dem histologischen Befund ein präkanzeröser Zustand nicht ausgeschlossen schien, bewußt im Verlauf einer längeren Zeit auf jegliche Probeexzision verzichtet und uns nur auf exakte klinische Kontrolle beschränkt. Erst als der lokale Befund eine Entscheidung unaufschiebbar machte, wurden wieder — wenn auch wiederum mit negativem Ergebnis — Probeexzisionen vorgenommen.

Praktisch-klinisch veranschlagen wir aber nach unseren gesamten Erfahrungen diese Gefahr nicht sehr hoch, und wir werden immer — wenn erforderlich — eine Probeexzision vornehmen und sie gegebenenfalls auch wiederholen. Immerhin werden wir bei wiederholten, unklaren histologischen Befunden auf Grund der hier mitgeteilten und sonst beobachteten Fälle nicht durch fortgesetzte Wiederholungen von Probeexzisionen eine histologisch gesicherte Entscheidung zu erzwingen versuchen.

Wir lehnen diese fortlaufenden Wiederholungen von Probeexzisionen aber nicht nur aus den eben angedeuteten Überlegungen ab, sondern vor allem deshalb, weil wir bei malignen Tumoren, die sich von den der direkten Betrachtung schwer zugänglichen Kehlkopfbezirken — vor allem dem Ventriculus Morgagnii, dem subglottischen Raum und dem Sinus piriformis — aus entwickeln, kostbare Zeit verlieren würden. Einem Kranken ist nicht geholfen, wenn bis zur histologischen Sicherung der Diagnose in der Zwischenzeit

sein Karzinom inoperabel geworden ist oder einen unnötig umfangreichen operativen Eingriff erforderlich macht. Wir müssen daher in solchen unklaren Fällen das klinische Bild oder — im Gegensatz zur histologischen — die klinische Diagnose für unsere diagnostisch-therapeutischen Erwägungen entscheidend mit heranziehen: Wenn im klinischen Bild und seiner fortlaufenden Entwicklung einwandfreie Zeichen vorhanden sind, die für die Bösartigkeit der Geschwulst sprechen, so soll der Kliniker auch bei negativem Ergebnis der Probeexzision **allein** auf Grund seiner persönlichen klinischen Erfahrung die Verantwortung für den auszuführenden radikalen Eingriff übernehmen. Wir können auf Grund unserer Beobachtungen, die wir um ein Vielfaches vermehren könnten, der von Mc Kenzie im neueren amerikanischen Schrifttum vertretenen Ansicht: „Ohne histologische Diagnose keine Operation!" auf keinen Fall beipflichten. Für solche fraglichen Fälle muß vielmehr verlangt werden, daß der klinischen Diagnose immer der Vorrang vor der histologischen eingeräumt wird (Eckert-Möbius).

Betrachten wir schließlich noch die Möglichkeiten, die — abgesehen von dem nur bei positivem Ausfall als zuverlässig zu wertenden Probeexzisionsergebnis — dem Kliniker zur Sicherung seiner Tumordiagnose zur Verfügung stehen. Neben den selbstverständlichen differentialdiagnostischen Untersuchungen auf Lues und Tuberkulose und den allgemein bekannten für Tumor sprechenden Zeichen, wie einseitige bzw. beidseitig verschiedene, mehr oder weniger derbe tumorartige Wucherungen, gleichzeitige Bewegungseinschränkung der Stimmbänder und Drüsenmetastasen, ist immer an die Möglichkeit zu denken, daß die Ursprungsstelle des Tumors in tiefliegenden, der direkten Sichtbeobachtung nicht zugänglichen Kehlkopfbezirken zu suchen ist. Klinisch findet man, wie unsere Befunde zeigen, in solchen zunächst unklaren Fällen fast regelmäßig eine ungewöhnlich starke und frühzeitige Bewegungseinschränkung der Stimm- und Taschenbänder, wie sie bei gleich starken bloßen entzündlichen Veränderungen kaum je beobachtet wird. In erster Linie kommen als Ursprungsorte solcher schwer diagnostizierbarer Tumoren — wie bereits erwähnt — die subglottischen Kehlkopfbezirke, der Morgagnische Ventrikel und der Sinus piriformis in Betracht. Diese Stellen müssen deshalb besonders sorgfältig bei der Untersuchung beachtet werden. Da Tumoren dieser Bezirke selbst bei autoskopischer Betrachtung vielfach schwer erkennbar sind, ist es möglich und notwendig, in solchen unklaren Fällen durch endoskopische Betrachtung des Kehlkopfinneren und Röntgenaufnahmen bzw. Röntgenkontrastaufnahmen des Kehlkopfes in verschiedenen Richtungen die klinische Diagnose weiter voranzutreiben.

Natürlich kann eine klare klinische Diagnose nur gestellt werden, wenn ein sekundär unverändertes Kehlkopfbild vorliegt. Sind irgendwelche eingreifenden therapeutischen Maßnahmen wie z. B. Röntgenbestrahlungen oder auch Probeexzisionen vorausgegangen, so können reaktive entzündliche Erscheinungen und regenerative Vorgänge eine klare klinische Diagnose sehr erschweren oder gar unmöglich machen. Wir haben daher bei allen sich bietenden Gelegenheiten darauf hingewiesen, daß Probeexzisionen zweckmäßig der operierenden Stelle überlassen werden sollten (Eckert-Möbius).

Ein solches Vorgehen wird sich nicht nur praktisch-klinisch, sondern auch für den zur Sicherung der histologischen Diagnose herangezogenen Pathologen um so günstiger auswirken, wenn der behandelnde Kliniker dem Pathologen eine umfassend genaue Auskunft über den bisherigen Verlauf und das klinische Kehlkopfbild gibt. Da der Pathologe zeitlich und technisch in der Regel nicht in der Lage sein wird, den klinischen Kehlkopfbefund selbst zu sehen, empfiehlt es sich, fortlaufend genaue Skizzen der erhobenen Kehlkopfbefunde anzufertigen und auf ihnen auch die Probeexzisionsstellen einzuzeichnen. Derartige Befundskizzierungen, die im Gegensatz zu den hier reproduzierten naturgetreuen Aquarellen schnell herzustellen sind, fertigen wir neuerdings bei jedem tumorverdächtigen Kehlkopf an. Sie bedeuten nicht nur für den Kliniker ein wertvolles Hilfsmittel zur Beurteilung fortschreitender Veränderungen, sondern können auch dem Pathologen seine verantwortungsvolle Aufgabe erleichtern, wenn sie ihm bei der Beurteilung von Probeexzisionen zusammen mit ausführlichen klinischen Angaben zur Verfügung stehen — was leider bei den hier mitgeteilten Fällen nicht immer geschehen ist.

Nach den vorstehend dargelegten klinischen Überlegungen haben wir — mit Ausnahme des ersten Falles, bei dem wir auf Grund der zahlreichen, zunächst negativen Probeexzisionsergebnisse die Operation zu lange hinausgezögert haben — in den Fällen 2 bis 6 gehandelt. Rückblickend müssen wir allerdings zu dem Ergebnis kommen, daß es in einigen von diesen Fällen zweckmäßiger gewesen wäre, die klinische Entscheidung für den operativen Eingriff noch früher zu fällen, als wir es getan haben.

In den Fällen 2, 3, 4 und 5 konnte die histologische Diagnose „Maligner Tumor“ nach der Operation histologisch bestätigt werden (Plattenepithelkarzinom). In Fall 6 handelt es sich nach dem Urteil des Pathologen um ein oberflächlich stark verhornendes Fibroepitheliom, das sich nach dem Operationsbefund breitbasig aufsitzend hauptsächlich im subglottischen Raum entwickelt hatte. Der Atemweg war fast vollständig verlegt. Klinisch zwang schon die vor der Operation allerdings nicht sichtbare große und vorwiegend subglottische Ausdehnung des Tumors zu einem Eingriff. Solche Tumoren sind im Kehlkopf verhältnismäßig häufig anzutreffen. Sie werden unter den Namen „Keratose“, „Leukoplakie“ und „Pachydermie“ des Larynx beschrieben. Nach den letzten amerikanischen Zusammenstellungen tritt eine maligne Entartung solcher Tumoren in einem hohen Prozentsatz auf (Großmann, Mathews, New, Erich). Die Gefahr, daß die maligne Entartung übersehen wird, ist in diesen Fällen besonders groß, weil diese Art von „Tumoren“ über lange Zeit bestehen kann, ehe eine bösartige Entartung eintritt. Kleine Veränderungen, die auf in der Tiefe sich vollziehende Umwandlungen hinweisen, müssen besonders sorgfältig beachtet werden. Histologisch konnte in unserem Fall auch bei Schnitten durch den gesamten Tumor infiltratives Wachstum nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Ein präkanzeröser Zustand war schon vor der Operation vom Pathologen auf Grund der Probeexzisionspräparate diagnostiziert worden.

Abschließend möchten wir nochmals unterstreichen, daß wir diese Ausführungen nicht so verstanden wissen möchten, als ob etwa auf Probeexzisionen bei Larynxneubildungen verzichtet werden könnte. Ganz im Gegenteil: Wir treten — wie die vorstehenden Ausführungen zeigen — bewußt für eine möglichst umfassende und persönliche Zusammenarbeit mit dem Pathologen ein und werden bemüht sein, diese diagnostische Gemeinschaftsarbeit in Zukunft noch zu verstärken, denn der Kliniker muß zur Sicherung seiner Diagnose alle ihm zur Verfügung stehenden Mittel und Methoden, unter denen die Probeexzision mit an erster Stelle steht, heranziehen. Wenn aber die histologische Methode — aus Gründen, die hier ausführlich dargestellt worden sind — keine sichere Entscheidung bringt, so soll er sich nicht scheuen, die Indikation zu einem radikalen operativen Eingriff allein auf Grund eines eindeutigen klinischen Bildes und eines entsprechenden Krankheitsverlaufes zu stellen. Es ist überflüssig, darauf hinzuweisen, daß derartige „klinische Indikationen“ nur von Klinikern mit großer persönlicher Erfahrung voll verantwortet werden dürfen.

Literatur.

Bauer, Das Krebsproblem. Heidelberg 1949, Springer-Verlag. — **Deelman,** Z. Krebsforschg **19,** 125 (1922). — **Dietrich,** Z. Krebsforschg **48,** 187 (1939). — **Frenzel,** HNO-Beihefte **2,** 133 (1950/51). — **Eckert-Möbius,** Arch. Ohr- usw. Heilk. **159,** 120 u. 223 (1951). — **Fischer-Wasels,** zit. bei Weiland, Arch. Ohr- usw. Heilk. **159,** 329 (1951). — **Großmann u. Mathew,** Zbl. Hals- usw. Heilk. **46,** 23 (1953). — **Mc Kenzie,** Zbl. Hals- usw. Heilk. **47,** 177 (1953). — **Lipschütz,** Z. Krebsforschg **21,** 50 (1924). — **New** u. **Erich,** zit. bei Großmann u. Mathew, Zbl. Hals- usw. Heilk. **46,** 23 (1953). — **Wätjen,** Dtsch. Gesdh.wesen **4,** 1344 (1949).

Polypöse Endometriosis interna (Adenomyosis).

(Aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen.)

Von **Joachim Finke.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

Die Adenomyosis (heute meist Endometriosis genannt) hat seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts das Interesse von Klinikern und Pathologen in ganz besonderem Maße in Anspruch genommen, einerseits wegen der ungeklärten Ätiologie und der meist schwierigen klinischen Diagnostik, andererseits wegen der Verschiedenartigkeit der morphologischen Bilder. Dabei fanden vor allem die extrauterinen Formen allgemeine Beachtung, etwas weniger die intramurale Adenomyosis. Am allerwenigsten Aufmerksamkeit jedoch wurde aus naheliegenden Gründen einer sehr seltenen Form geschenkt, nämlich der polypösen Adenomyosis.

Von einer solchen sprechen wir, wenn das aus Drüsenschläuchen und glatter Muskulatur zusammengesetzte Gewebe die Uterusschleimhaut gegen das Cavum uteri vorwölbt, etwa nach Art eines submukösen Myoms. Von einem Myom bzw. einem der sehr seltenen echten Adenomyome i. e. S. unterscheidet sich jedoch ein derartiges Gebilde durch das Fehlen der Myomkapsel und der charakteristischen Anordnung der Muskelfasern. Als früher die Unterscheidung zwischen Adenomyosis und Adenomyom noch nicht üblich war, entsprach das damals sogenannte „diffuse Adenomyom" unserer heutigen Adenomyosis (= Endometriosis interna). In der Bezeichnung „diffus" wurde schon zum Ausdruck gebracht, daß die dem Myom eigentümliche scharf abgegrenzte Knotenform fehlt. Die Unterscheidung geht jedoch nicht nur von morphologischen, sondern auch von pathogenetischen Gesichtspunkten aus: Adenomyome sind (wie die Myome) echte Blastome, während die Adenomyosis mehr dem Gebiet der regenerativen Hyperplasie zuzuordnen ist. Dieser Unterschied wurde vor allem von R. Meyer immer wieder betont. Weiterhin ist die Adenomyosis in ihrer polypösen Wuchsform von den Uterusschleimhautpolypen abzugrenzen; diese enthalten entweder gar keine oder nur sehr wenige glatte Muskelfasern. — Bisher sind in der uns zugänglichen Literatur nur ganz vereinzelte Fälle von polypöser Adenomyosis beschrieben worden, die im Sinne der gegebenen Definitionen tatsächlich als solche angesprochen werden können.

Als erster berichtet 1884 Fr. Schatz über einen „Fall von Fibroadenoma cysticum diffusum et polyposum", bei dem wir nach der Beschreibung annehmen möchten, daß er entsprechend unserer heutigen Terminologie als polypöse Adenomyosis einzuordnen wäre. Es handelt sich um multiple bis zu hühnereigroße Polypen, bestehend aus klein- bis großzystisch erweiterten Drüsen, umgeben von reichlich glatter Muskulatur, die sich durch den Stiel kontinuierlich in die Korpusmuskulatur fortsetzt. Auch die Uteruswand enthält stellenweise Zysten. — Ein schon vorher (1877) von C. Schröder beschriebenes kinderfaustgroßes Adenom hat einen Stiel, der aus Bindegewebe sowie glatter Muskulatur besteht und der sich im Inneren des Polypen verzweigt. Im übrigen setzt sich das Gebilde jedoch nur aus schlauchartig bis zystisch angeordneten Drüsen zusammen, so daß man hier unseres Erachtens noch nicht von einer polypösen Adenomyosis sprechen kann. Denn bei einer solchen müßte mehr glatte Muskulatur vorhanden sein. — Auch in einem 1883 von Diesterweg beschriebenen Fall scheint nach der gegebenen Beschreibung eine polypöse Adenomyosis nicht vorzuliegen. Es handelt sich um eine polypöse Fibromatosis des Uterus mit einzelnen großen Zysten im Inneren des Polypen. R. Meyer bezeichnet die von Diesterweg beschriebenen Veränderungen als „große polypöse Myome mit



epithelialen Einschlüssen", den polypösen Adenomyomen (als echte Blastome) nahestehend. — Wesentlich erscheinen uns die Ausführungen von Cullen (Baltimore, USA). Er betont 1903 in seiner Monographie über die Adenomyome des Uterus, daß die submuköse Wachstumsrichtung des adenomyotischen Gewebes „sicher nicht sehr häufig" sei. Seine Ausführungen stützen sich nur auf den erwähnten Fall von Schatz sowie auf den von Diesterweg, der jedoch, wie oben erwähnt, wahrscheinlich nicht zur Adenomyosis im eigentlichen Sinne gerechnet werden kann. Außerdem berichtet Cullen über eine eigene Beobachtung bei einer 39jährigen Negerin; bei dieser Frau wurde zunächst ein etwa kastaniengroßer Polyp und ein Jahr später nochmals ein etwa 14 cm Durchmesser haltendes ganz ähnliches Gebilde abgetragen. Beide bestehen vorwiegend aus glatten Muskelfasern mit Einlagerung vereinzelter Schleimhautinseln. An der Oberfläche sind beide Polypen von dünnem Epithel bedeckt, das nur noch an einzelnen Stellen einige Drüsenschläuche enthält. Nach diesen Befunden kann im Fall Cullens sicher von einer polypösen Adenomyosis gesprochen werden. — Sitzenfrey beobachtet 1909 „miliare submuköse Myome" von Hanfkorn- bis Linsengröße in dem totalexstirpierten Uterus einer 55-jährigen Frau. Gleichzeitig besteht diffuse intramurale Adenomyosis. Die Knötchen springen etwas in das Uteruskavum vor, sind jedoch noch nicht als polypös zu bezeichnen. Die beigefügten Abbildungen histologischer Präparate lassen erkennen, daß in den Knötchen sich auch vereinzelte Drüsenschläuche befinden, die allerdings von Sitzenfrey nicht besonders erwähnt werden. Die Anordnung der Muskelfasern ist leider auf den Abbildungen nicht genügend deutlich zu erkennen, so daß rückblickend nicht mit Sicherheit zu entscheiden ist, ob es sich um echte Myome bzw. Adenomyome oder um eine Adenomyosis handelt (diese Unterscheidung war damals noch nicht üblich). Jedoch sind wir geneigt, nach dem Gesamteindruck die Veränderungen als (noch nicht polypöses) Vorstadium einer polypösen Adenomyosis anzusprechen. Interessant ist noch, daß eine Abrasio einige Tage vor der Totalexstirpation nur eine glanduläre Hyperplasie ergeben hatte.

1916 berichtet O. Frankl, dem auch der Name „Adenomyosis" zu verdanken ist, über eine teilweise polypöse Adenomyosis uteri bei einer 40jährigen Frau. Neben einer ausgeprägten intramuralen Adenomyosis (mit Wandverdickung auf über 6 cm) fanden sich einige bohnen- bis haselnußgroße Polypen. Histologisch bestehen diese aus diffus angeordneter glatter Muskulatur und Drüsenschläuchen, genau wie bei der landläufigen intramuralen Adenomyosis. „Wie bei der (intramuralen) Adenomyosis Schleimhautherde in die Muskulatur eingesprengt erscheinen, indem die hyperplastische Mukosa ins Myometrium einwächst, so finden wir hier in der hyperplastisch-zystischen, aber durchaus gutartigen Schleimhaut zahlreiche Muskelbänder, die ihrerseits innerhalb der Schleimhaut gewuchert sind. Wir müssen zur Erklärung dieses Prozesses nicht gerade ein Einwachsen der Myometriumbündel in die Mukosa supponieren; finden sich doch auch in der normalen Schleimhaut zahlreiche, die fundalen Drüsenteile umspinnende Muskelbündel ... Diese Muskelelemente können hyperplastisch werden und das vorliegende Bild erzeugen. Es besteht somit eine generelle Hyperplasie sowohl der Schleimhautelemente als auch der Muskulatur, mit der Tendenz zu gegenseitiger Durchwachsung." Wir haben O. Frankl wörtlich wiedergegeben, weil er hier unseres Erachtens als erster mit wenigen Sätzen das Wesen der polypösen Adenomyosis treffend schildert.

Eine Veröffentlichung von Reeb (1925) möchten wir unberücksichtigt lassen, da hier karzinomatöse Entartung vorlag. — Eine 1926 von Schiffmann beschriebene „exophytische Adenomyose des Uterus und der Tuben" enthielt nur wenig glatte Muskelfasern, so daß wir uns fragen müssen, ob die beschriebenen Veränderungen nicht eher als Schleimhautpolypen anzusprechen seien. — Später (1930) berichtet R. Meyer über vier Fälle von „Adenomyosis partim polyposa". In einem der Fälle sitzt das adenomyotische Gebilde im Uterusfundusbereich breitbasig auf, wo es mit intramuraler Adenomyosis unmittelbar in Zusammenhang steht. Es füllt von dort ausgehend das ganze Uteruskavum und ist an seinem Ende (das sich im isthmischen Abschnitt bzw. in der oberen Zervixhälfte befindet) nekrotisch geworden. — In zwei weiteren Fällen R. Meyers handelt es sich um gestielte Corpuspolypen, die histologisch eindeutig das Bild der Adenomyosis bieten. — In dem vierten Fall handelt es sich um ein apfelgroßes, zugleich intramural und submukös gelegenes Gebilde, bei dem R. Meyer selbst in Zweifel geriet, ob er es als Adenomyom oder als Adenomyosis bezeichnen sollte. Auf Grund des histologischen Befundes neigte er jedoch mehr zur Annahme einer Adenomyosis. — 1931 beschreibt Garfinkiel (Polen), dessen Arbeit uns leider nur im Referat zugänglich war, ein mandarinengroßes gestieltes „submuköses Myom" mit adenomyomatösen Herden in der Nähe der Schleimhaut. Es dürfte sich wohl hier ebenfalls um eine polypöse Adenomyosis gehandelt haben; eine genaue Entscheidung ist allerdings wegen der Kürze der uns vorliegenden Beschreibung nicht möglich.

Wenn wir also das verfügbare in- und ausländische Schrifttum zusammenfassend überblicken, so können wir feststellen: Eine polypöse Form der Adenomyosis, die nach

den jeweils gegebenen Schilderungen mit einiger Sicherheit als solche angesprochen werden kann, liegt bisher in acht Fällen vor (vier Fälle von R. Meyer, je ein Fall von Schatz, O. Frankl, Cullen, Garfinkiel). Außerdem handelt es sich in dem Fall von Sitzenfrey möglicherweise um ein Vorstadium der polypösen Adenomyosis.

Diesen in der Literatur beschriebenen acht bzw. neun Fällen möchten wir eine eigene Beobachtung gegenüberstellen, die morphologisch ebenfalls eindeutig als Adenomyosis von polypöser Form einzuordnen ist, die aber in mancher Hinsicht von den bisherigen Befunden abweicht.

Kurzer Auszug aus der Krankengeschichte [1]): 28jährige Ehefrau W. L., drei Entbindungen, eine Fehlgeburt. Menses seit 2 Jahren unregelmäßig (alle 2—4 Wochen) und außerordentlich verstärkt (Dauer jeweils etwa 10 Tage). Seit 8 Wochen starker Ausfluß. — Vorgeschichte sonst ohne Besonderheiten. Am 24. 10. 1952 Aufnahme in das Waldkrankenhaus Halle-Dölau. Allgemeinbefund bei der Aufnahme ohne Besonderheiten. Gynäkologischer Befund: Portio plump, zervikaler Fluor, Narbenstränge zwischen Portio und Scheide, Uterus unregelmäßig, retroflektiert, etwas vergrößert (?), Adnexe frei. Diagnose: Menometrorrhagien. Abrasio und Narkoseuntersuchung vorgesehen. Blutbild: Hb 71%, Ery 3,92 Mill., F. I. 0,91, Leuko 5000. BSR 14/31 mm. Urin o. B. — Narkoseuntersuchung: Uterus retrovertiert, -flektiert, anscheinend im Douglas fixiert, hart. Adnexe praktisch frei. Sonde 9,5, Hegar 4—10. Mit kleiner scharfer Kürette wird reichlich polypöses Material von Apfelkern- bis Erbsgröße zutage gefördert. — Histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials im Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Prof. Dr. Wätjen, Nr. E 6853/52): „Funktionelle glanduläre Hyperplasie mit Bildern der prämenstruellen Sekretionsphase. Dicht unter der Schleimhaut an manchen Stellen adenomyomatöse Bildungen wie bei der Adenomyometritis der muskulären Uteruswandung, nur daß hier die myomatösen Knoten auffallend weit gegen die Schleimhaut sich vorwölben. Ein bislang nie von mir beobachteter Befund. Keine Zeichen für Bösartigkeit." Am 10. 11. 1952 Operation in Mischnarkose. Befund nach Eröffnung der Bauchhöhle: Uterus normal groß, anteflektiert, beweglich. Adnexe beiderseits. o. B. Exstirpation beider Tuben, Totalexstirpation des Uterus in regelrechter Weise. Postoperativer Verlauf ohne Besonderheiten. Am 28. 11. 1952 als geheilt entlassen. — Bei der Untersuchung eines Teiles des Uterus im Pathologischen Institut (Prof. Dr. Wätjen, Nr. E 7333/52) zeigt sich zunächst wieder eine glanduläre Hyperplasie, jedoch nicht die auffallenden Befunde wie im Abrasionsmaterial. Eine weitere sorgfältige Untersuchung des gesamten Uterus in Stufenschnitten wird in Aussicht genommen.

Wir richteten unsere Aufmerksamkeit zunächst auf das Abrasionsmaterial. Bei makroskopischer Betrachtung besteht dieses, abgesehen von den üblichen Schleimhautfetzen, aus apfelkern- bis erbsgroßen Knötchen. Wir zerlegten das gesamte vorhandene Material in 250 Serienschnitte, von denen zunächst jeder zweite nach H.E. und jeder fünfte nach van Gieson angefärbt wurde, und erhoben an Hand dieser Schnitte folgende Befunde:

Schon bei Lupenvergrößerung fallen mehrere polypenähnliche Knötchen ins Auge, von denen wir eines in Abb. 1 wiedergeben. Es besteht überwiegend aus glatten Muskelfasern in diffuser Anordnung, d. h. ohne faszikuläre Struktur, wie sie für Myome charakteristisch wäre. Die van Gieson-Färbung bestätigt, daß es sich tatsächlich um glatte Muskulatur handelt, in die nur spärlich spindelförmige Bindegewebszellen mit Ausbildung feiner kollagener Fasern eingestreut sind. Außerdem werden von der Muskulatur eine ganze Anzahl Drüsenschläuche vom Typ der Uterindrüsen umschlossen, deren Lumina stellenweise erweitert sind (Abb. 1 und 2). Die äußere Umkleidung des gesamten Knotens besteht aus mehr oder weniger veränderter Uterusschleimhaut. In den nahe der Polypenbasis gelegenen Abschnitten bietet diese, genau wie in den nicht polypös veränderten Schleimhautstückchen der Umgebung, das Bild der glandulären Hyperplasie mit erweiterten, verzweigten Uterindrüsen (Abb. 3), stellenweise unter Ausbildung von Pseudopapillen in den Lumina. Ganz anders ist der Befund in den peripheren Abschnitten des Polypen. Hier ist die Schleimhaut auf das äußerste verdünnt (Abb. 1 und 2). Sie verliert zunächst nicht weit von der Basis ihre Drüsen. Weiter peripher wird dann die Lamina propria immer dünner (Abb. 2) und besteht zuletzt nur noch aus wenigen Zellschichten. Auch das Zylinderepithel selbst hat sich schon merklich abgeflacht und nähert sich einer kubischen Form. Schließlich ver-

1) Dem Waldkrankenhaus Halle-Dölau (Chefarzt der Gyn. Abt.: Dr. Starck) sprechen wir an dieser Stelle für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte unseren verbindlichsten Dank aus.



schwindet in der Peripherie die Lamina propria ganz und das kubisch gewordene Epithel legt sich der Muskulatur direkt auf. Wenn das Epithel jetzt noch weiter ausgedehnt werden soll, so bleibt ihm nur noch übrig, die Gestalt eines einschichtigen endothelartigen Epithels anzunehmen. Das ist auch an einigen Stellen tatsächlich der Fall. Angesichts dieser

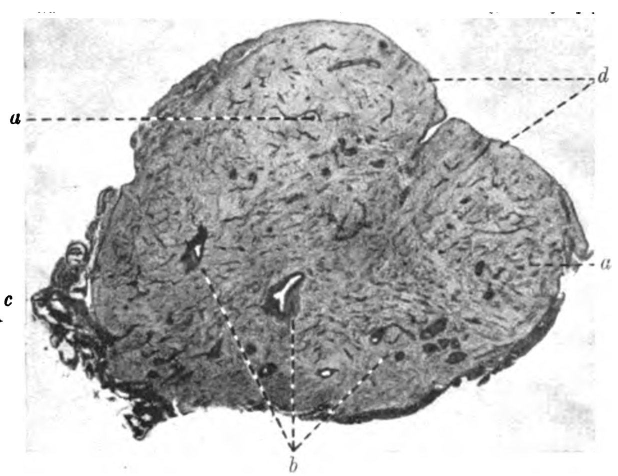


Abb. 1. Polypöser endometrioider (= adenomyotischer) Knoten, der die Schleimhaut gegen das Uteruskavum vorwölbt. (*a*) Glatte Muskelfasern in diffuser Anordnung, mit spärlich eingesprengtem kollagenen Bindegewebe. (*b*) Drüsenschläuche, zum Teil erweitert. (*c*) Schleimhaut in der Nähe der Polypenbasis. (*d*) Abgeflachtes Epithel in der Peripherie des Polypen. van Gieson, Lupenvergr. 10fach.

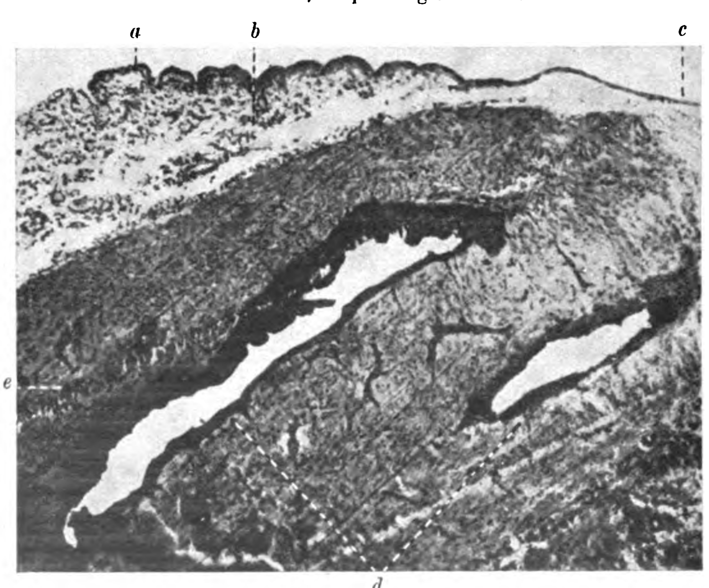


Abb. 2. Ausschnitt aus der Peripherie eines Polypen. (*a*) Zylinderepithel. (*b*) Stroma, in peripherer Richtung (im Bilde nach rechts) immer dünner werdend. (*c*) Stark abgeflachtes Epithel. (*d*) Stellenweise stark erweiterte Drüsenschläuche. (*e*) Glatte Muskulatur. Hämat.-Eos. Vergr. 47fach.

schrittweisen Abflachung der Schleimhaut drängt sich dem Betrachter ohne weiteres die Vorstellung auf, daß die Schleimhaut mit dem Wachstum der umschlossenen Drüsen- und Muskelmassen nicht Schritt halten konnte. Stellenweise sind Stroma und Epithel ödematös aufgequollen; es wäre hier vielleicht an venöse Stauung durch Gefäßabknickung zu denken.

Auch mehrere Blutungen in Schleimhautnähe könnten in diesem Sinne sprechen; es wird sich natürlich nicht mit Sicherheit entscheiden lassen, wieweit die Blutungen durch den Abrasionsvorgang traumatisch bedingt sind. Allerdings deuten mäßig starke bräunliche Pigmentablagerungen mit positiver Eisenreaktion, die demnach als Hämosiderin angesprochen werden müssen, in der Umgebung von Drüsen sowie von kleineren Gefäßen darauf hin, daß auch schon Blutungen vorangegangen sind. Die kleinen Arterien zeigen stellenweise mäßige Wandverdickung (Abb. 3) und geschlängelten Verlauf, ein Befund, den man ja auch sonst bei der gewöhnlichen glandulären Hyperplasie häufig antrifft und



Abb. 3. Schleimhautbezirk aus der Nähe der Polypenbasis. (*a*) Erweiterte und verzweigte Drüsen, stellenweise mit Pseudopapillen (*b*). (*c*) Glatte Muskelfasern, stellenweise weit in die Schleimhaut einstrahlend (*d*). (*e*) kleine Arterie mit mäßig verdickter Wandung. van Gieson. Vergr. 75fach.

der vielleicht mit einer über längere Zeit anhaltenden Blutfülle zusammenhängt. In der unmittelbaren Umgebung mancher Gefäße beobachten wir eine deutliche Mesenchymzellaktivierung. An einer Stelle hat sich sogar im Bereich der glatten Muskulatur, einer kleinen Arterie unmittelbar benachbart, ein regelrechter Lymphfollikel ausgebildet, der bei stärkerer Vergrößerung ein deutliches Retikulum erkennen läßt. In der Schleimhaut selbst finden sich mehrere umschriebene lymphozytäre Infiltrationen, wie sie auch von anderen Autoren beobachtet wurden; es herrscht jetzt Einigkeit, daß daraus keine entzündliche Genese der Adenomyosis abgeleitet werden kann. — Die zahlreichen Serienschnitte waren zum Studium vieler Einzelheiten (Verlaufsrichtung der Drüsenschläuche usw.) sehr geeignet ergaben jedoch für die Gesamtbeurteilung keine weiteren wesentlichen Gesichtspunkte.

Wir können also zusammenfassend nochmals feststellen, daß in dem Abrasionsmaterial mehrere apfelkern- bis erbsgroße polypöse Knötchen vorliegen. Diese bestehen überwiegend aus diffus angeordneter glatter Muskulatur mit Einsprengung von spärlichem

kollagenen Bindegewebe und einer größeren Zahl von Uterindrüsen. Es handelt sich somit um typische adenomyotische (= endometrioide) Bildungen, die unter Berücksichtigung ihrer polypösen Wuchsform als polypöse Endometriosis interna (= polypöse Adenomyosis) eingeordnet werden müssen.

Als nächstes wandten wir unsere Aufmerksamkeit dem exstirpierten Uterus zu. Dieser ist von regelrechter Größe und Gestalt; insbesondere zeigt er keinerlei Wandverdickung, so daß bei makroskopischer Betrachtung kein Anhalt etwa für das gleichzeitige Vorliegen einer intramuralen Adenomyosis gewonnen werden kann. Unser Augenmerk richteten wir vor allem auch auf das Uteruskavum und die Schleimhaut. Dabei sind jetzt keinerlei polypöse Veränderungen mehr feststellbar. Die Schleimhaut ist allenfalls etwas rauher als in anderen Fällen und zeigt feinste, eigentlich nur unter Zuhilfenahme einer Lupe erkennbare Vorsprünge. — Wir zerlegten nunmehr den gesamten Uterus in Stufenschnitte und kamen nach Durchsicht der zahlreichen Schnitte zu folgendem Ergebnis: Das Myometrium zeigt keinerlei krankhafte Veränderungen, insbesondere keine Einlagerung von Drüsenschläuchen. Die Schleimhaut bietet wiederum das Bild der glandulären Hyperplasie ohne irgendwelche Besonderheiten. Auffällig ist nur, daß die Grenze zwischen Schleimhaut und Muskulatur im ganzen gesehen unscharf ist, und zwar in etwas stärkerem Grade, als wir das an Vergleichspräparaten von normalen Uteri sowie auf Abbildungen in Handbüchern usw. zu sehen gewohnt waren. Insbesondere fanden sich mehrere Stellen, an denen die Muskulatur relativ weit in die Schleimhaut einstrahlt, etwa nach Art der Abb. 3, stellenweise auch schon mit knötchenartigen Verdickungen. Wir möchten nun diesen Befunden keine allzu große Bedeutung beimessen, da sie gelegentlich auch einmal bei anderen Uteri gefunden werden können. Doch glauben wir in dem vorliegenden besonderen Fall, nämlich unter Berücksichtigung des Abrasionsbefundes, daß hier das Einstrahlen der Muskulatur vielleicht den ersten Anfang der Ausbildung polypös-adenomyotischer Knoten darstellen kann. Das würde auch etwa den erwähnten Vorstellungen O. Frankls entsprechen, daß die Muskelbündel, welche die Drüsenfundi umspinnen, hyperplastisch werden können und somit das Bild der polypösen Adenomyosis zustande bringen. Es liegt jedoch nicht in unserer Absicht, besondere Mutmaßungen über formale oder gar kausale Pathogenese der beobachteten Veränderungen anzustellen.

Abschließend möchten wir nochmals die besonderen Merkmale der von uns beobachteten polypösen Adenomyosis unterstreichen:

1. Es handelt sich um besonders kleine Polypen. Auf Grund ihrer Kleinheit wurden sie bereits im Abrasionsmaterial zutage gefördert, so daß hier unseres Wissens zum erstenmal die Diagnose „Adenomyosis" auf Grund einer Kürettage gestellt werden konnte. Die bisherigen Untersucher betonten immer wieder, daß die Abrasio beim Verdacht auf Endometriose keinen Aufschluß bringe; es würde nur Schleimhaut gewonnen, weil die adenomyotischen Bezirke tiefer sitzen. Auch die bisher beschriebenen polypösen Fälle von Adenomyosis konnten nicht durch Kürettage erkannt werden.
2. An dem exstirpierten Uterus war in unserem Fall keine Adenomyosis nachzuweisen, weil die Polypen bei der Abrasio entfernt worden waren. Aber auch eine intramurale Adenomyosis lag nicht vor. Eine solche hätte ja gleichzeitig bestehen können, wie sie auch bei den bisher beschriebenen polypösen Formen, soweit ersichtlich, immer gleichzeitig bestanden hat (Adenomyosis partim polyposa nach R. Meyer). Es fehlt also in unserem Fall die „Tendenz zur gegenseitigen Durchwachsung", wie sie O. Frankl bei seiner Beobachtung für Muskulatur und Schleimhaut annahm, und es kann bei unserer Adenomyosis höchstens der Muskulatur die Tendenz zugesprochen werden, in die Schleimhaut einzuwachsen. So kommt auch der eigenartige Befund zustande, daß in unserem Fall der exstirpierte Uterus (abgesehen von der unscharfen Schleimhaut-Muskel-Grenze) keinen Anhalt für Adenomyosis ergab, während es sonst bei der landläufigen Adenomyosis gerade das Operationspräparat ist, das die Klärung zu bringen pflegt, nachdem die vorangegangene Abrasio nicht weitergeholfen hatte.
3. Von den beschriebenen adenomyotischen Veränderungen wurde eine relativ junge Frau (28 Jahre alt) betroffen, während die bisherigen Fälle von polypöser Adenomyosis in der zweiten Hälfte des geschlechtsreifen Alters oder im Klimakterium beobachtet wurden.

Es entspricht aber bekanntlich dem Wesen der Endometriosis überhaupt, daß sie zwar das fortgeschrittene Alter bevorzugt, daß sie gelegentlich jedoch auch in jüngeren Jahren auftreten kann.

Wegen dieser geschilderten Besonderheiten sowie wegen der großen Seltenheit der polypösen Endometriosis interna (Adenomyosis) schien uns die Veröffentlichung unserer Beobachtungen gerechtfertigt.

Zusammenfassung.

Nach kurzem Rückblick auf die bisher beschriebenen acht bzw. neun Fälle von polypöser Endometriosis interna (= polypöse Adenomyosis) wird eine eigene Beobachtung mitgeteilt, bei der sich im Abrasionsmaterial (von einer 28jährigen Frau mit Blutungsanamnese stammend) kleine apfelkern- bis erbsgroße polypöse Knoten finden, die histologisch aus typischem, endometrioidem (= adenomyotischem) Gewebe bestehen. Das nach Uterusexstirpation vorliegende Operationspräparat zeigt lediglich eine unscharfe Muskulatur-Schleimhaut-Grenze, stellenweise mit Einstrahlen von Muskelbündeln in die Mukosa; für eine Adenomyosis, auch für deren intramurale Form, ergibt sich jedoch kein Anhalt. Es wurde somit erstmalig die Diagnose „Adenomyosis" auf Grund eines Abrasionsbefundes gestellt, während das Operationspräparat im Stich ließ.

Literatur.

1. **Albrecht, Hans,** in: Halban-Seitz, Biol. u. Pathol. des Weibes, Bd. IV, S. 269—386. Berlin-Wien 1928. — 2. **Cullen, Thomas S.,** Adeno-Myome des Uterus. Berlin 1903. — 3. **Diesterweg, A.,** Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. **9,** 191 (1883). — 4. **Frankl, O.,** Zbl. f. Gynäk. **1916,** Nr. 24, 489. — 5. Ders., Zbl. f. Gynäk. **1932,** 902. — 6. **Garfinkiel, J.,** Ginek. polska **10,** 115 (1931). Ref. in Jahresber. über die ges. Gynäk. u. Geburtsh. **20,** 640 (1931). — 7. **Meyer, R.,** in: Henke-Lubarsch, Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol., Bd. VII/1, S. 1ff. Berlin 1930. — 8. Ders., in: Handb. d. Gynäk., hrsg. von W. Stoeckel, Bd. VI/1, S. 211ff. München 1930. — 9. Ders. u. **Kitai,** Zbl. f. Gynäk. **1924** (45), 2449ff. — 10. **Philipp, E.,** u. **Huber, H.,** Zbl. f. Gynäk. **1939,** 7 u. 482. — 11. **Schatz, Friedrich,** Arch. f. Gynäk. **1884** (22), 456. — 12. **Schiffmann, J.,** Arch. f. Gynäk. **1927,** 97. — 13. **Schröder, Carl,** Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. **1877,** I, 189. — 14. **Sitzenfrey,** Gynäk. Rundsch. **1909,** III, 469.

(Aus dem Pathologischen Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena.
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Walther Fischer.)

Chronische Pneumonie und Lungenkrebs.[1])

Von **Walther Fischer.**

Den Ausgangspunkt für die hier mitzuteilenden Untersuchungen bildeten einige Operationsfälle der hiesigen Chirurgischen Klinik. Unter dem reichen Operationsgut von Lungentumoren und anderen Lungenaffektionen waren nämlich auch einige Fälle von chronischer Pneumonie, die klinisch und auch bei der Operation als Lungenkrebs angesprochen wurden, bei denen aber die nachfolgende eingehende makroskopische und mikroskopische Untersuchung keinerlei Krebs feststellen ließ. Andererseits hat die vor kurzem erschienene Arbeit von Chiari an dem reichen Wiener Operationsgut über genauere Untersuchungen von nicht wenigen Fällen von chronischer Schaumzellenpneumonie berichtet, und gerade auch diese hier mitgeteilten Befunde regten nun zu weiteren Untersuchungen auf diesem Gebiet an. So wurden schließlich systematisch untersucht 40 Fälle von operativ entfernten Lungen oder Lungenlappen, in denen es sich entweder nur um Krebs oder um Krebs mit chronischer Pneumonie, oder aber auch um chronische Pneumonie

1) Zum Teil vorgetragen auf der Tagung der Gesellschaft für theoretische Medizin in Jena vom 25. bis 26. April 1953.



allein handelte. Es wurden dann an weiteren 60 Sektionsfällen von Lungenkrebsen vergleichende Untersuchungen angestellt, und ebenso eine große Anzahl von Lungen untersucht, die sicher keinen Krebs enthielten, bei denen aber chronische pneumonische Prozesse vorhanden waren oder wenigstens nach dem Autopsiebefunde zu erwarten waren.

Es sei nun zunächst eingegangen auf die hier am meisten interessierende Frage der Epithelveränderungen bei chronischen Pneumonien, also vorzugsweise der Epithel-„Metaplasien". Denn diese sind ja von jeher mit der Entstehung von Krebsen in Zusammenhang gebracht worden, wenn schon die Deutungen der Befunde bei vielen Autoren sehr auseinandergehen. Noch größer dürfte allerdings die Differenz der Anschauungen über das normale Alveolarepithel selbst sein. Es ist hier nicht der Platz, auf alle diese verschiedenen Darstellungen dieser Frage und die gegebenen Deutungen einzugehen. Denn mir will scheinen, als ob nun doch allmählich eine wesentliche Klärung der Dinge durch die ausgedehnten und allerneuestens auch in einer großen Monographie niedergelegten Untersuchungen von v. Hayek erfolgt sei. Aus den Untersuchungen v. Hayeks scheint mir als Allerwesentlichstes folgendes hervorzugehen, daß die Zellen, welche normaliter die Alveolen auskleiden, tatsächlich epithelialer Herkunft sind. Aber ihre Form und ihre Anordnung und Beziehung zu den Blutkapillaren der Lunge ist außerordentlich wechselnd, und zwar je nach den funktionellen Leistungen. v. Hayek hat dies dargetan durch die morphologischen Befunde nach Verabreichung verschiedenartigster Gifte, und als Extreme stellen sich die Fälle dar, wo die Alveolarepithelien ihre Protoplasmafortsätze geradezu flügelartig über die Kapillaren breiten; andererseits wieder, und offenbar besonders bei Sauerstoffmangel (oder auch durch Sympathikusreize zu erzeugen), zeigen die Epithelien ihre seitlichen Fortsätze eingezogen und nehmen mehr eine Kugelform an, stellen sich also als das sogenannte kubische Epithel dar. Die bildlichen Darstellungen bei v. Hayek sind auf Grund der Mikrophotogramme allerdings nicht für jeden so ohne weiteres einleuchtend. Das gilt aber nun gar nicht für die schematische Darstellung, die v. Hayek in einer anderen Abbildung gibt und die, wie das ja auch kaum anders zu erwarten ist, durchaus überzeugend wirkt. Es sind nun in den Lungen nach v. Hayek (ich beziehe mich im wesentlichen auch auf eine briefliche Mitteilung) nicht weniger als fünf Formen der Epithelmetaplasien bekannt, nämlich zwei in den Bronchien und drei in den Alveolen. Es wären dies folgende:

a) in den Bronchien, und zwar
   1. an der Teilungsstelle der Bronchien am Sporn und gelegentlich auch gegenüber dem Teilungssporn findet sich häufig vielschichtiges Plattenepithel, vielleicht im Zusammenhang mit Wirbelbewegung der Luft;
   2. in Divertikeln der Bronchien und Bronchioli, dort, wo lymphoides oder lymphatisches Gewebe an das Epithel anschließt.

b) 1. Abgesehen von den schnellen, in wenigen Minuten vor sich gehenden Veränderungen der Alveolarepithelien findet sich bei verschiedenen Formen von Pneumonien (s. auch Lauches Beitrag in: Henke-Lubarschs Handbuch) kubisches bis Plattenepithel in Alveolen (Ergebnisse Abb. 49),
   2. an peripheren Alveolen, die an anthrakotisches Epithel angrenzen (kubisches Epithel) (Monographie Abb. 168—170) und
   3. an peripheren Alveolen, die an lymphoides oder lymphatisches Gewebe angrenzen, ebenfalls kubisches Epithel.

v. Hayek fügt hinzu, daß die Befunde unter b) 2—3 allein schon beweisen, daß dieses kubische Epithel kein eingewandertes Bronchialepithel ist, wenn auch andere Befunde die Umwandlungsfähigkeit noch nicht gezeigt hätten.

Ich habe absichtlich die Ansichten v. Hayeks hier ausführlich wiedergegeben. Man sieht daraus, daß Epithelmetaplasien (wenn der Ausdruck „Metaplasie" im strengsten Sinne gerechtfertigt ist) sowohl in ganz gesunden Lungen vorkommen, wie auch in krankhaft veränderten. Denn die unter b) 1 angeführten Veränderungen gerade bei chronischen Pneumonien (auf die wir noch besonders einzugehen haben) finden sich ja eben in krankhaft veränderten Lungen. Und die unter b) 2—3 angeführten Befunde kommen also nach

v. Hayek in ganz normalen Lungen vor, aber in noch viel stärkerem Maße eben in krankhaft veränderten Lungen.

Ich kann aus meinen Untersuchungen nur sagen, daß ich mit v. Hayek vollkommen übereinstimme. Ich glaube, auch v. Hayek wird nicht ablehnen, daß phagozytierende Zellen im Hohlraum von Alveolen auch anderer als entodermaler Herkunft sein können, nämlich Histiozyten sein können, wie diese ja insbesondere Lang und Policard als ausschließliche Quelle von Alveolarphagozyten angenommen haben. Ich glaube aber nicht, daß diese Annahme von der ausschließlichen mesodermalen Natur der Alveolarzellen heute noch aufrechterhalten werden kann. v. Hayek weist auch darauf hin, daß Rosin die Gewebskulturen von Lang in letzter Zeit wiederholt hat mit dem Ergebnis, daß aus Lungenstückchen mit Pleura wohl mesodermale Zellen auswachsen, wie das ja auch Lang beobachtete, daß aber aus Stückchen ohne Pleura schöne Epithelien gezüchtet werden können. Immerhin wollen wir auf diese Fragen jetzt nicht weiter eingehen und uns lediglich beschäftigen mit den Epithelveränderungen, die in Alveolen beobachtet werden können: das wären also die unter b) 1—3 genannten Dinge. Es ist schon darauf hingewiesen, daß die Epithelveränderungen bei chronischen Pneumonien recht wohl bekannt sind; vielleicht noch besser bekannt sind sie oder sollten sie sein aus schwer fibrotisch veränderten Lungen bei alten tuberkulösen Veränderungen, nämlich in solchen Lungenabschnitten, wo, meistens durch den tuberkulösen Prozeß, Alveolen in größerer Anzahl von der Atmung ausgeschaltet sind. Gerade in diesen Fällen finden sich oft so erstaunlich hochgradige Wucherungen und Anordnungen kubischen Epithels, daß man wirklich geradezu von adenomatösen Bildungen sprechen kann. Die Alveolen haben dabei ihre normale Form oft weitgehend eingebüßt, aber die Lichtungen sind von entweder rein kubischem, oftmals auch von etwas niedrigem zylindrischem Epithel ausgekleidet, sei es in ganzer Ausdehnung, wo eben noch ein Hohlraum zu erkennen ist, sei es auch nur stellenweise, worauf noch später einzugehen sein wird. Da wo wir solche adenomatösen Epithelanordnungen finden — meistens in mehr oder weniger schlauchförmigen Gebilden — ist das interstitielle Gewebe mehr oder weniger stark fibrös induriert, oftmals stark anthrakotisch, und es finden sich in ihm auch vielfach kleine Herde lymphoiden oder gar lymphatischen Gewebes, und zwar dann manchmal in einer Anordnung, daß diese Herde einigermaßen kugelig wie kleine Granulome sich nach den Alveolen zu vorwölben. Abbildungen solcher Befunde, und zwar anscheinend aus normalen Lungen, gibt v. Hayek in seiner Monographie, und zwar in den Abbildungen 169 und 170 (das entspräche also den eben unter b) 1—2 genannten Angaben). Nun, diese Befunde können nun in pathologisch veränderten Lungen, also gerade z. B. in ausgeschalteten Alveolarbezirken, immer wieder angetroffen werden, aber meist in sehr viel ausgesprochenerem Maße, als es hier an den Befunden an normalen Lungen dargetan ist. Wenn man der Deutung beipflichtete, daß normale Alveolen nicht von einem eigentlichen Epithel, wie es ja doch für die Bronchien und Bronchiolen unbestritten ist, ausgekleidet seien, sondern daß es sich hier lediglich um Histiozyten handle, die dann als Alveolarphagozyten sich betätigen könnten, dann müßte man offenbar annehmen, daß bei diesen „adenomatösen" Wucherungen ein Epithel aus den Bronchien in die Alveolen eingewandert wäre, also ein Vorgang sich abspielte, der dem entwicklungsgeschichtlichen Ablauf beim Fötus entspräche. Ich gestehe, daß ich diese Auffassung auch wohl vertreten habe, daß ich sie aber auf Grund der jetzt vorliegenden Untersuchungen, insbesondere von v. Hayek und auf Grund meiner eigenen Untersuchungen, nicht mehr vertreten kann.

In Fällen von chronischer Pneumonie, die ich untersucht habe, ist solche Umwandlung von flachen Alveolarepithelien in kubische Zellen und Bildung oft recht ausgedehnter „adenomatöser" Veränderungen ungemein häufig. (Niskanen findet Epithelmetaplasien bei chronisch entzündlichen Lungenveränderungen in etwa 50% der Fälle. Die Epithelmetaplasie geht dabei parallel zu den fibrotischen Veränderungen.) In Lungen, in denen sicher kein Krebs vorlag, wo weder nach der klinischen Diagnose noch vor allem nach dem makroskopischen Autopsiebefund und also auch mikroskopisch kein Krebs gefunden wurde, sind solche Epithelveränderungen tatsächlich häufiger als daß sie vermißt werden. Hätte man nur den rein histologischen Befund in einem kleinen Ausschnitt

aus einer chronischen Pneumonie vor sich, besonders wenn stärkere Fibrose und Schwartenbildung da ist, dann kann es in manchen Fällen schon wirklich unmöglich sein zu sagen, ob diese atypischen Epithelwucherungen nicht doch vielleicht krebsig sind. Ohne die genaueste Berücksichtigung der Verhältnisse in der Nachbarschaft — was also in der Regel Anfertigung von weiteren Schnitten eben aus der Nachbarschaft des fraglichen Gebietes mit dem erstuntersuchten Schnitt notwendig macht —, kann tatsächlich eine Entscheidung einfach unmöglich sein; gottlob ist das nicht die Regel. Nimmt man nun aber sicher krebsige Lungen, in denen, abgesehen von Krebs, auch eindeutig die Befunde einer chronischen Pneumonie vorliegen — ob sie mit dem Krebs in ätiologischer Beziehung steht oder nicht, kann ja oft gar nicht entschieden werden und ist in diesem Zusammenhang übrigens auch gleichgültig —, so zeigt sich, daß solche „adenomatösen" Epithelwucherungen eigentlich genauso häufig vorhanden sind wie in den sicher nicht krebsigen Lungen mit chronischer Pneumonie. In den Krebsfällen kann man solche „adenomatöse" Wucherungen im großen ganzen von krebsigen Wucherungen dann leicht unterscheiden, wenn es sich um einigermaßen weiter differenzierte Krebse handelt, speziell Plattenepithelkrebse mit Verhornung; bei den mehr rundzelligen und polymorphzelligen Krebsen ist die Unterscheidung oft auch noch ganz einfach. Aber es gibt dann immer wieder ein paar Fälle, wo mindestens in bestimmten Gewebsbezirken gerade an den Grenzen zwischen den Herden chronischer Pneumonie und dem andrängenden Krebs eine Entscheidung wirklich unmöglich ist, ob es sich bei den fraglichen Epithelwucherungen um Krebs handelt oder nicht. (Ganz ähnliche Auffassung vertritt auch Liebow.) In den ja im ganzen viel selteneren Fällen von mehr oder weniger drüsig strukturierten Lungenkrebsen ist natürlich die Differentialdiagnose wesentlich schwieriger. Ich habe erst kürzlich einen solchen Fall von sicherem, etwas papillärem Adenokarzinom der Lunge seziert, bei dem übrigens ausgeschlossen werden konnte, daß die tumorösen Veränderungen der Lunge metastatischer Natur waren und wo ich wirklich sagen kann, daß jeder Anfänger in der pathologischen Histologie hier die schönsten „Übergänge" von „adenomatösen" zu krebsigen Wucherungen hätte demonstrieren können. Es ist übrigens nicht notwendig, die papillären adenomatösen und adenokarzinomatösen Wucherungen immer vom Alveolarepithel abzuleiten; sie können auch von extraalveolären Strukturen ausgehen. Hutchison hat jüngst sich über solche Vorkommnisse ausgesprochen, und auf die große Ähnlichkeit mit der (infektiösen) Adenomatose der Lunge bei Schafen („jaagziekte") hingewiesen.

Die Epitheldesquamationen bei den chronischen Pneumonien sind in der Regel leicht als solche zu erkennen, und die Epithelien im Lumen von oft recht weiten Alveolen sind von krebsigen Pneumonien, also von Krebszellen, die in die Alveolen eingedrungen sind, zu unterscheiden. Man findet im allgemeinen bei den „Desquamativ-Pneumonien" die großen blassen Zellen einigermaßen verfettet, oft sehr erheblich. Eine erheblichere Verfettung dieser desquamierten Epithelien war in meinen Fällen in ziemlich einem Drittel festzustellen. Der Charakter der Fettsubstanzen hat sich dabei als sehr wechselnd erwiesen; die Neutralfette machten höchstens die Hälfte der Fettsubstanzen aus, doppelbrechende Fettsubstanzen waren in Mengen von etwa 50 bis 80% vertreten. Derartige Verfettungen habe ich in den Epithelzellen bei krebsigen Pneumonien doch kaum je gefunden und insbesondere, wenn vorhanden, nicht so viel doppelbrechende Fettsubstanzen, die meistens bei diesen Krebsen überhaupt nicht vorhanden sind. Ein sehr reichliches Vorhandensein von Staubzellen ist fast immer ein Beweis, daß diese phagozytierenden Zellen nicht krebsiger Natur sind.

Besonders charakteristisch stellen sich die Befunde dar an den Grenzen von schwartigem Pleuragewebe zu den pneumonisch infiltrierten Lungenabschnitten. Da findet man an dieser Grenzfläche oft wirklich arkadenartig angeordnete Hohlräume, die an den Arkadenbögen und manchmal auch noch weiterhin, also in zentraler Richtung, mit sehr deutlichen, oft verhältnismäßig hohem kubischem Epithel ausgekleidet sind. Da, wo es sich um größere Hohlräume handelt, die mit desquamiertem Epithel, Staubzellen usw. angefüllt sind, ist die Auskleidung dieser Hohlräume eigentlich nie ganz kontinuierlich durch kubisches Epithel gegeben. Es kann vorkommen, daß man in ganzen solchen Alveolen oft

überhaupt keine einzige sicher wandständige Zelle mehr vorfindet; im ganzen: je stärkere Desquamation vorhanden ist, desto weniger findet man in der Wand irgendwie deutliche kubische Gestaltung des Alveolarepithels. Manchmal kann man überhaupt keinen sicheren Epithelbelag in solchen Hohlräumen vorfinden. Jedenfalls kann man zusammenfassend sagen, daß die Epithelverhältnisse in solchen weiteren Hohlräumen mit Desquamation und meistens relativ geringfügigem und fibrinarmem Exsudat alles andere als uniform sind.

Wir haben nun hier auch noch des Auftretens von Riesenzellen zu gedenken, sowohl einkerniger wie auch vor allem mehrkerniger Riesenzellen. Die Herkunft dieser Riesenzellen ist offenbar keine einheitliche. Soweit unsere morphologischen Kriterien hier einen Anhaltspunkt für die Deutung geben, muß man wohl die chromatinreicheren Riesenzellen mit oft stark pyknotischen Kernen unterscheiden von den chromatinärmeren Riesenzellen, die dann in der Regel auch protoplasmareicher sind. Diese letzteren sind durch den Nachweis von Fett oder Lipoproteiden oder Staub doch einigermaßen deutlich funktionell als Phagozyten gekennzeichnet. Das schließt aber durchaus nicht aus, daß sie nicht ganz verschiedener Abstammung sein können, also sowohl tatsächlich Alveolarepithelien sein können wie Wanderzellen. Nebenbei sei bemerkt, daß wir in solchen blassen Alveolarphagozyten in letzter Zeit, wie die Untersuchungen von Bruns in meinem Institut ergeben, auch manchmal Pneumocystis Carinii in ziemlichen Mengen haben nachweisen können. Bei den anderen Riesenzellen mit stärkerem Chromatingehalt der Kerne, geringerer Protoplasmamenge und Fehlen von Phagozytoseerscheinungen handelt es sich doch offenbar um Teilerscheinungen der am Epithel sich abspielenden metaplastischen und regeneratorischen Veränderungen. Gelegentlich trifft man auch hier richtige synzytiale Wucherungen an.

Wir haben schon vermerkt, daß schönes kubisches Epithel sich besonders auch in solchen Alveolen findet, deren Wand erheblich fibrös verdichtet ist, auch anthrakotisch verändert und mit Lymphozyten, oft sogar in Knötchenform, durchsetzt ist. Aber genau die gleichen Epithelbefunde kann man auch in weniger stark fibrös verändertem Lungengewebe finden; da, wo wir die ausgesprochenen Befunde von Desquamativ-Pneumonie haben, also ohne daß interstitielle Gewebsveränderungen notwendig wären. Die stärksten und am meisten „adenomatösen" Veränderungen finden wir übrigens an solchen Stellen, wo die ursprüngliche Form und Anordnung der Alveolen nicht mehr recht zu erkennen ist, sondern wo man einfach in dem fibrös indurierten Gewebe mehr oder weniger schlauchartige Gänge, oft merkwürdig gewunden und nur da und dort etwas mehr erweitert, antrifft. Gerade solche schlauchartig angeordneten adenomatösen Wucherungen können histologisch überraschend ähnlich aussehen wie die Randpartien eines sicheren Bronchialkrebses in seinen Randpartien, wo er in nichtkrebsiges Lungengewebe eindringt.

Es haben schon manche Autoren darauf hingewiesen, daß gerade solche metaplastische Epithelveränderungen den Ausgangspunkt für Krebse bilden könnten. Es seien hier nur wenige diesbezügliche Ansichten angeführt. Sehr ausführlich hat z. B. Brandt diese Frage behandelt. Er sieht die Keimzonen des Lungenkrebses in den Pneumonomeren und in den Basalzellen im Alveolarepithel. Karzinom entwickelt sich nach ihm in Form drüsenähnlicher Wucherungen der Alveolarsäckchen, die mit kubischem Epithel ausgekleidet sind, wo auch hin und wieder Riesenzellen und synzytiale Verbände angetroffen werden. Wucherungen der „Basalzellen" führten dann zu mehrschichtigen Plattenepithelkarzinomen. Nach Brack können die Epithelmetaplasien in den Lungen zum Teil wohl als Miniaturform von Krebs angesehen werden, weil sie die Hauptcharaktere eines Krebses, nämlich das unregelmäßig expansive Wachstum, erkennen lassen. Dann hat Chiari in fast genau der Hälfte seiner Fälle von Schaumzellenpneumonien erhebliche Zell- und Kernpolymorphien angetroffen. Auch er erörtert daher die Möglichkeit, daß solche Bildungen zu Krebsentwicklung führen können. Nach v. Hayek können die oben unter a) 1 und b) 2 genannten Bezirke (wohl auch noch die unter b) 1 genannten) irgendwie für Krebsbildung in Frage kommen. Auch Lauche hebt in seinem Handbuchbeitrag hervor, daß die adenomatösen Bildungen bei chronischer Pneumonie wegen der gelegentlich vorkommenden Unregelmäßig-

keit des Epithels an beginnendes Karzinom erinnern können. Wieweit etwa die atypischen Wucherungen des eingewanderten Bronchialepithels (z. B. bei Grippepneumonie oder Masern), „die nicht selten mit metaplastischen Umwandlungen des Epithels einhergehen (Ribbert, Siegmund), aus einem Karzinom hervorgehen können, entzieht sich bisher unserer Kenntnis". Insbesondere hat nun Lindberg in seiner großen reichillustrierten Monographie über die Histologie des primären Lungenkrebses ausgeführt, daß in 36 % der Krebse, die zum großen Teil aus kleinen oder etwas größeren, anscheinend undifferenzierten Zellen bestehen, auch kleine adenomatöse Bildungen zu sehen sind. 30 % der Fälle der fraglichen Karzinomgruppe weisen kleine Partien mit deutlichen, in einigen Fällen verhornendem Plattenepithel auf. In drei von diesen Tumoren sind, obwohl in geringer Ausdehnung, sowohl Plattenepithel- als adenomatöse Formationen zu sehen. In seiner weiteren Monographie über die formale Genese des Lungenkrebses sagt Lindberg: „Die Grenze zwischen dem umgewandelten Bronchialepithel und dem normalen ist oft sehr fließend." „So ist die Grenze in zahlreichen Gebieten auch fließend zwischen normalem Epithel und Abschnitten, deren Epithel eine deutliche Neigung zu Tiefenwachstum hat. Dasselbe ist an einigen Stellen auch zwischen sicherem, in die Tiefe wachsendem Karzinom und sich an der Oberfläche ausbreitendem, hochgradig krebsverdächtigem Epithel der Fall" (S. 127/28). Wenn wir auch den oben angeführten Ansichten nicht in allen Punkten zustimmen können, so läßt sich doch einwandfrei eine Folgerung ziehen: Es ist durchaus möglich, daß von solchen mehr oder weniger adenomatösen Wucherungen bei chronischen Pneumonien usw. Krebse hervorgehen können. Die histologische Struktur solcher Krebse braucht dann keineswegs immer die eines Adenokarzinoms zu sein, vielmehr könnten sich auch sehr wohl Krebse mit weniger differenzierten, mehr kubischen Zellen und ebensowohl richtig verhornende Plattenepithelkrebse bilden. Denn man braucht nur darauf hinzuweisen, wie häufig in Lungenkrebsen die histologische Struktur in allen Abschnitten des gleichen Tumors nicht überall die gleiche ist — worauf ja auch Lindberg in Wort und Bild hinweist. Wie häufig nun aber aus solchen Wucherungen von ursprünglich kubischem Epithel, und überhaupt aus den „metaplastischen" und regeneratorischen Epithelwucherungen im Bereiche von Alveolen oder auch von Bronchioli respiratorii tatsächlich Krebse hervorgehen, ist ganz unmöglich zu sagen. (Das ist auch die Ansicht von Liebow.) Nach dem makroskopischen Befund, den wir bei den Sektionen erheben, scheint doch der Ausgangspunkt der Bronchialkrebse in der Regel mehr in den hilusnahen Bronchialabschnitten zu liegen, während mehr von der Peripherie ausgehende Krebse doch viel seltener gefunden werden. Man hat so den Eindruck, als ob besonders die Stellen den Ausgangspunkt bilden, wo vom Bronchus oder von Hauptbronchien größere oder kleinere Nebenäste abgehen. Es dürfte aber sehr schwierig sein, hier einen ganz strikten Beweis zu führen. Unsere Befunde und ihre Deutungen lassen auch keinerlei Schluß darauf zu, ob nun in solchen Fällen möglicherweise an mehreren Stellen gleichzeitig oder hintereinander Krebse entstehen könnten. Nur scheint es mir sehr unwahrscheinlich, daß aus solchen Veränderungen, wie wir sie beschrieben haben, nun jemals einer der seltenen Fälle von diffusen, eine ganze Lunge oder gar beide Lungen gleichmäßig einnehmenden Krebsen hervorgingen, wie solche ja besonders in Form von Adenokarzinomen von einigen Autoren[1]) beschrieben sind.

Eines aber geht, glaube ich, aus unseren Ausführungen und Befunden deutlich hervor, daß die makroskopische und mikroskopische Diagnose eines Bronchialkarzinoms in Lungen mit chronischen Pneumonien manchmal unmöglich sein kann. Es ist vielleicht interessant, daß in meinem Beobachtungsgut zweimal von seiten der Klinik eine Lunge mit chronisch-pneumonischen Veränderungen unter der Diagnose Krebs operiert worden ist. Die eingehende mikroskopische Untersuchung hat hier zunächst nur die Befunde chronische Pneumonie ergeben, und erst nach langem Suchen mußte ich — eigentlich zu meinem Leidwesen — gestehen, daß die Chirurgen recht hatten: denn bei der Untersuchung eines mit der Lunge

1) Das trifft z. B. wohl zu für die Karzinome, die von Liebow von den Bronchiolen abgeleitet werden. In dem von Howell und Horn mitgeteilten Fall von primären multiplen mikroskopischen Bronchiolenkrebsen sind meines Erachtens nicht alle der abgebildeten Herde sicher krebsig.



entfernten Hiluslymphknotens ließ sich in diesem nun ganz eindeutig Karzinom nachweisen. In einem Fall hat dann der weitere Verlauf auch durch den Tod des Patienten mit Metastasen die Diagnose Krebs bestätigt. Andererseits habe ich auch einige Fälle untersucht, wo ebenfalls die klinische Diagnose auf Krebs lautete, wo aber auch lange fortgesetzte und zum Teil auch wiederholte histologische Untersuchungen lediglich die Befunde: chronische Pneumonie ergeben haben.

Ich möchte hier eine sehr charakteristische Beobachtung aus meinen Untersuchungen anfügen. Bei einem 70jährigen Mann waren klinisch Erscheinungen festgestellt worden, die zur Diagnose eines Bronchialkrebses der rechten Seite führten. Bei der Sektion konnte trotz eingehender Untersuchung nur eine chronische Pneumonie rechts mit derben Pleuraverschwartungen festgestellt werden, nirgends im Körper irgendwelche tumorverdächtigen Befunde. Die mikroskopische Untersuchung mehrerer Stellen der schwartig veränderten Pleura und der angrenzenden chronisch pneumonisch veränderten Lunge ergab hier nur die ganz klassischen Befunde chronischer Pneumonie mit recht ausgedehnten drüsenartigen Epithelwucherungen, besonders an der Grenze von fibröser Induration und pneumonischen Infiltraten. Die Epithelien waren hier überwiegend kubische Epithelien, die häufig nur einreihig und einschichtig drüsenartige Hohlräume auskleideten. Erst bei Untersuchung eines weiteren, makroskopisch genauso aussehenden Abschnitts von Pleuraschwarte und angrenzender Lunge fanden sich gerade in diesen Grenzgebieten Herde von ganz unzweideutigem Karzinom, und zwar handelte es sich um ein ausgesprochenes Plattenepithelkarzinom mit ziemlich starker Kataplasie der Zellen und nur ganz andeutungsweise erkennbarer Verhornung. Diese krebsigen Wucherungen waren auch in sehr schmalen Zügen innerhalb des rein schwartigen Gewebes nachweisbar. Alle diese krebsigen Wucherungen ließen sich meistens ganz gut unterscheiden von den mehr adenomatösen Wucherungen mit den mehr niedrig kubischen Zellen, wie sie in der Nachbarschaft dieser krebsigen Partie in sehr reicher Menge angetroffen wurden und ja auch in den anderen zuerst mikroskopisch untersuchten Präparaten in reichlicher Menge vorhanden waren. Aber es gab doch noch genügend Stellen in dem Grenzgebiet, wo es histologisch einfach unmöglich war zu sagen, ob es sich um regeneratorische Metaplasie oder krebsige Wucherungen handelt. Damit soll in keiner Weise bewiesen werden wollen, daß hier Übergänge von dem einen zu dem anderen, d. h. von dem metaplastisch degeneratorischen Prozeß zur krebsigen Wucherung vorhanden seien; ja, man wird bei ganz strenger Kritik auch nicht beweisen können, daß ein genetischer Zusammenhang der beiden Prozesse besteht; aber ablehnen kann man eine solche Möglichkeit natürlich nicht.

Noch größer werden die diagnostischen Schwierigkeiten, wenn in solchen Lungen auch noch **tuberkulöse** Veränderungen vorliegen. Das ist nicht einmal so selten, wie man vielleicht erwarten möchte. Daß es sich in solchen Fällen meiner Ansicht nach meistens um eine reaktivierte Tuberkulose handelt, die durch den Krebs wieder aufflackert, habe ich schon vor vielen Jahren hervorgehoben, und systematische Untersuchungen durch Herrn **Henkel** in meinem Institut haben diese Befunde reichlich bestätigt und erweitert. Die Unterscheidung tuberkulöser Prozesse von chronisch pneumonischen Prozessen einerseits und von krebsigen Veränderungen kann natürlich ganz besonders schwierig dann sein, wenn die tuberkulösen frischen Veränderungen sich in den Randpartien eines Karzinoms etablieren und vollends, wenn sie, wie das allerdings nur selten vorkommt, inmitten eines krebsigen Herdes auftauchen. Nebenbei bemerkt, ist die Diagnose solcher tuberkulöser und dann meist frischer Veränderungen auch in Hiluslymphknoten, besonders bei Vorhandensein von Krebsmetastasen in den Hiluslymphknoten eigentlich unmöglich. Daß die Erkennung, ob wirklich in chronisch pneumonischen und ähnlichen Veränderungen krebsverdächtige Stellen oder gar sicherer Krebs vorliegt, praktisch wohl nur eine geringe Bedeutung hat, können wir ruhig sagen. Denn wenn in chirurgischem Material bei operierten Lungen wirklich eine chronische Pneumonie vorliegt, die Lunge aber vom Kliniker unter der Annahme, es handle sich um ausgesprochenen Krebs, entfernt worden ist, so würde die Feststellung durch den Histologen, daß tatsächlich doch schon Krebsverdacht bestünde, oder gar sicher Krebs bestünde, gar keine weiteren praktischen Folgen haben.

Denn der Chirurg hat ja doch alles entfernt, was in einem solchen Falle entfernt werden kann. Liegt dagegen nur chronische Pneumonie vor, so ist ja mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die chirurgische Entfernung einer solchen Lunge auch immer noch therapeutisch das beste ist, da eine Spontanheilung des Prozesses nicht in Frage kommt. Der Pathologische Anatom wird auch kaum je in die Lage kommen, aus Probeexzisionen von solchen verdächtigen Fällen, etwa aus einer Schwarte bei chronischer Pneumonie, eine Diagnose stellen zu müssen. Ich meine aber, wenn man in solchen Fällen auch nur krebsverdächtige Stellen fände, würde es doch wohl das Richtige sein, in diesem Fall so vorzugehen, wie wenn es sich um sicheren Krebs handelte. Damit soll aber keineswegs gesagt sein, daß wir bei solchen zweifelhaften Befunden etwa die histologische Diagnose „Präkanzerose" stellen würden. Denn nach rein histologischen Kriterien ist es unmöglich, zu sagen, ob aus solchen Veränderungen jemals ein Krebs hervorgehen wird. Daß er daraus hervorgehen kann, ist durchaus unsere Meinung. Aber damit ist praktisch nichts anzufangen.

Literatur.

Brandt, M., Virchows Arch. **262,** 211 (1926). — **Brack,** Virchows Arch. **259,** 79 (1926). — **Briese,** Frankf. Z. Path. **23** (1920). — **Chiari,** Arch. klin. Chir. **268,** 125 (1951). — **Feyrter,** Virchows Arch. **255,** 753 (1925). — **Hayek, H. von,** Die menschliche Lunge. Springer-Verlag 1953. — Ders., Die menschliche Lunge und ihre Gefäße. Erg. Anat. **34** (1952). — Ders., Zur Histophysiologie der Epithelzellen der Bronchuli und Alveolen. Verh. anat. Ges. **1951.** — Ders., Briefliche Mitteilung. — **Hilber, H.,** Z. Anat. **112,** 488 (1943). — **Horrell, J. B.,** and **Howe, I. S.,** Cancer (N. Y.) **5,** Nr. 5, 911 (1952). — **Hutchinson, H. E.,** Cancer (N. Y.) **5,** Nr. 5, 884 (1952). — **Kammel, W.,** Z. Anat. **116** (1952). — **Lauche, A.,** Henke-Lubarschs Handb. III, 1 (1928). — **Liebow, A. A.,** Tumors of the lower respiratory tract. Atlas of tumor pathology. Sekt. V, fasc. 17. Washington 1952. — **Lindberg, Kay,** Über die Histologie des primären Lungenkrebses. Arb. path. Inst. Helsingfors **1935.** — Ders., Über die formale Genese des Lungenkrebses. Arb. path. Inst. Helsingfors **1935.** — **Niskanen, K. O.,** Acta path. scand. (Kobenh.), Suppl. 80 (1949). — **Ochsner, de Camp, de Bokey** and **Ray,** J. amer. med. Assoc. **148,** 691 (1952). **Ribbert, H.,** Die Respirationsorgane, in: Handb. d. Path. des Kindesalters **II,** 1 (1913).

Kasuistische Beiträge zur Kenntnis der Geschwülste.

4. Über ein Steiß-Chordom.

Von **Georg B. Gruber** (Göttingen).

Mit 3 Abbildungen im Text.

Die Möglichkeit der gewebsdiagnostischen Untersuchung eines operativ entfernten paracoccygealen Chordoms liegt den folgenden Zeilen zugrunde.

Es handelte sich um die Geschwulst eines 51jährigen Mannes (Z. 351/1953), der seit 2 Jahren wachsende Schwäche in den Beinen bemerkte. Wenn er aus dem Sitz aufstand, verspürte er dumpfen Schmerz in der Kreuzgegend mit Ausstrahlung in das rechte Bein. Neurologische Untersuchung führte zur Feststellung eines sogenannten Konus-Syndroms. Der untersuchende Chirurg (Prof. Herlyn) fühlte im März 1953 einen walnußgroßen Tumor an der Rückseite des Steißbeins. Röntgenologisch ließ sich lediglich im tumortragenden Gebiet des Os coccygis eine leichte Aufhellung der Knochenstruktur erkennen. (Eine etwaige vertebrale Spaltbildung konnte nicht mit Sicherheit erkannt werden.) Man nahm an, es handle sich um eine teratoide Geschwulst. Durch Operation wurde das Steißbein mit dem Tumor reseziert am 11. 3. 1953. Der Eingriff hatte guten Erfolg. 6 Wochen später war der Patient beschwerdefrei. Neurologische Kontrolle ließ keinen krankhaften Befund mehr erheben. Gleichwohl wurde eine Nachbestrahlung mit Röntgenlicht vorgesehen[1]).

1) Herrn Prof. Dr. Herlyn (Göttingen) danke ich für die freundliche Überlassung der klinischen Daten bestens.



Das mir übergebene Operationspräparat zeigte an der gewölbten Seite des gewöhnlich großen Steißbeins eine zwerchsackartige, umkapselte, weichgewebige Bildung, deren größere Hälfte etwas mehr als haselnußgroß war. Sie war mit dem Os coccygis nicht sehr fest verwachsen. Man konnte sie vom Periost mit einiger Mühe stumpf lospräparieren. Die kleinere Hälfte erwies sich als fettgewebige, mit dem größeren Anteil breit gestielt zusammenhängende Bildung. Das Steißbein war geschlossen, also nicht gegabelt und nicht gespalten. Seine Außenseite fühlte sich nicht rauh an. Der umkapselte, weichgewebige Tumor enthielt aufgeschnitten eine graugelblichrötliche Schmiere in einem unscharf abgegrenzten, exzentrischen Hohlraum, den ein weiches, großes, durchscheinendes, feuchtes Gewebe umgab. Die Außengrenze dieses Gewebes gegen die Kapsel war scharf. An die Kapsel schloß sich nach einer Seite Fettgewebe an.

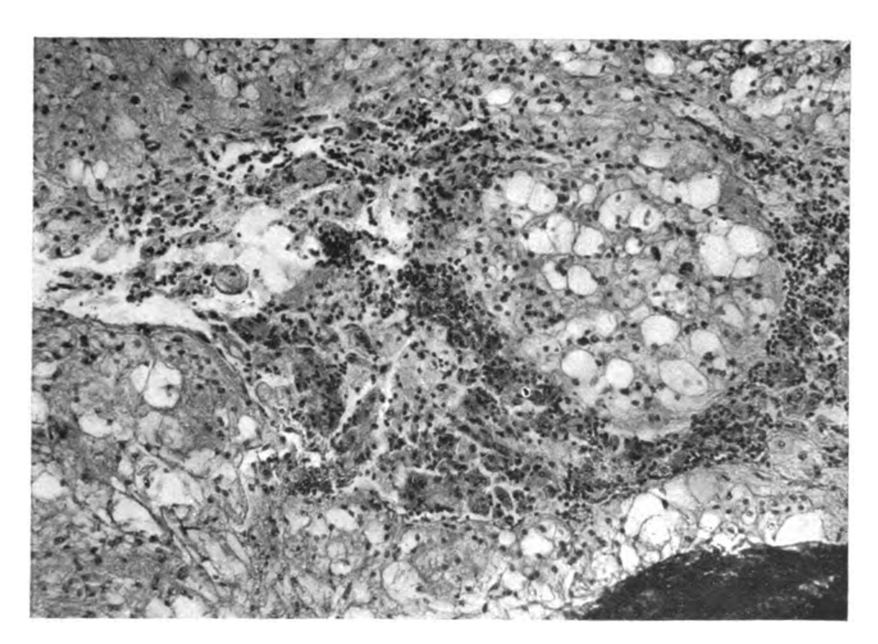


Abb. 1. Chordom. Stelle in unmittelbarer Nähe der Bindegewebskapsel. Abgesehen von blasenartigen Zellen mit randständigem Kern sieht man in der Mitte des Gesichtsfeldes dunklere, noch nicht voll ausdifferenzierte Zellen mit mittelständigem Kern.

Von verschiedenen Stellen dieser Bildung wurden nach Paraffin-Einbettung feine Schnittpräparate hergestellt und teils mit Hämatoxylin-Eosin, teils mit Eisen-Hämatoxylin und Pikrofuchsinlösung gefärbt. Die Betrachtung der Schnitte ergab folgende Verhältnisse:

Innerhalb einer verschieden starken, bindegewebigen Faserkapsel, an die sich außen Fettgewebe und weiterhin Muskelgewebe anschließt, findet sich eine aus eigenartigen Bläschenzellen auferbaute Geschwulst, deren Querschnittzeichnung man etwa mit einer schaumigen Gerinnungsmasse vergleichen könnte. Ihre Textur ist nicht besser zu schildern als mit den Worten, die seinerzeit Erdheim bei Beschreibung des von Gustav Halter bearbeiteten Kreuzbeinchordoms angewendet hat. Man sieht größere und kleinere physalidiforme[1]) Zellen durch eine Spur von Kittsubstanz untereinander zu kompakter Geschwulstmasse verbunden, ohne einem mesenchymalen oder bindegewebigen Stroma und erkennbaren Gefäßen Raum zu geben. Manchmal freilich haben zwischen die Masse dieses Blastoms hindurchziehende, mit der Bindegewebskapsel zunächst breit verbundene Septen stärkeren oder schwächeren Kalibers zu einer Lappenbildung der Geschwulst Anlaß gegebn. Die bläschenartigen Zellen liegen also in geschlossener Strecke, manchmal auch in Form von bandartigen Komplexen vor. Zwischen ihnen ist kein Stroma zu erkennen. Ein meist kleiner runder bis ovaler Kern mit sehr feinem Kerngerüst und dunklen Kernkörperchen liegt meist im Randgebiet der Zeller, die in der Regel kein

1) Physalis (= griechisch die Wasserblase).



faßbares Zytoplasma erkennen lassen, sofern man nicht eine schaumige, vakuolige Masse oder wie es oft zu sein scheint, eine einzige große Vakuole als Anteil des Zelleibes ansprechen will (Abb. 1).

Nicht überall ist dieses Zellbild klar und scharf und vollständig. Neben jenen wie schaumig und feinfädig erfüllten Zellen sieht man andere der Größe nach zellwertige Blasen ohne Kern, die den gleichen feinporigen Eindruck ihrer Inhaltsmasse erwecken; ferner sieht man mit ihm

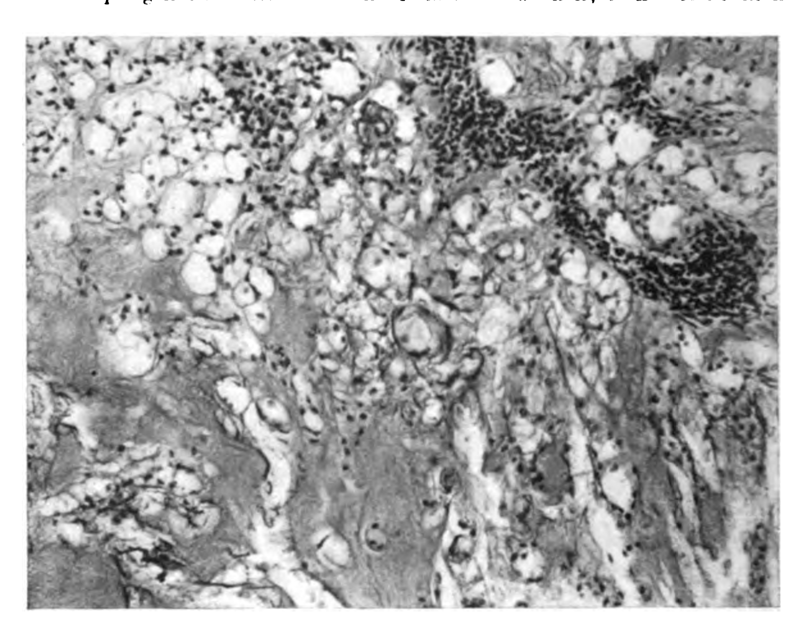


Abb. 2. Gerinnungsnekrosen im Chordomgewebe. Auffällig zügig angeordnete Lymphozytenmengen, vermutlich in Lymphspalten.

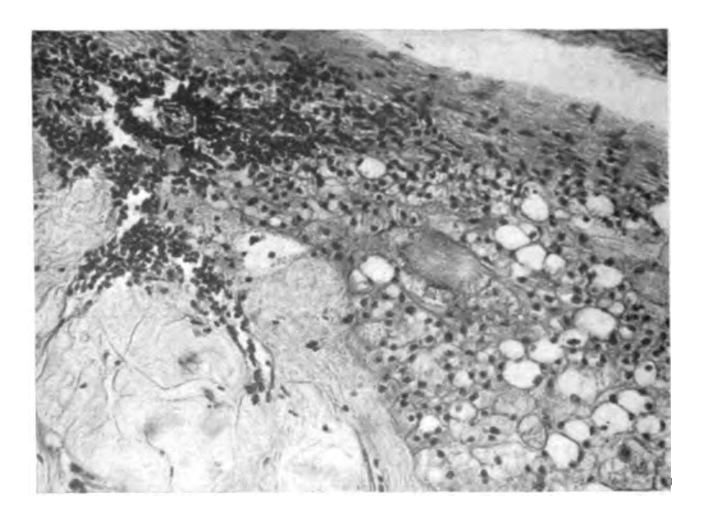


Abb. 3. Hyalin entartete, aufgequollene Chordomzellen, Lymphozyteninfiltrat vom äußeren Kapselbereich an in Spalträume im Chordom vorgreifend.

manchmal deutlich in Berührung stehende Züge und Strecken einer zellosen oder zellos gewordenen homogenen oder fädigen mit dem Blaustoff der verwendeten Farbmittel schwach tingierten Masse, die frei von Stroma und Gefäßen ist. Diese Masse verliert sich in demjenigen Teil des untersuchten Stückes, der makroskopisch als Schmiere bzw. verflüssigtes Gewebe imponierte. Andere Abschnitte der Tumormasse scheinen durch Quellungsnekrose der Zellen verändert zu sein. Solche nekrobiotische Gewebsstellen sehen hyalin gefeldert aus (Abb. 2 u. 3).

Hier und da schiebt sich von der umgrenzenden Bindegewebskapsel ein durch Kollagenfasern ausgezeichnetes Septum in den Tumor hinein. Diese Stränge sind schwach vaskularisiert. Die makroskopisch als so scharf abgrenzend angesprochene Umkapselung täuschte. Im Mikroskop sieht man, daß das Tumorgewebe an einzelnen Stellen infiltrierend in die Kapsel hineinwuchs, und daß nur von ganz dünner, bindegewebiger Textur umhüllt, sich feine Stränge physalidiformer Zellen zwischen die Muskulatur und in das Fettgewebe hineinerstrecken. Und auch dort finden sich gelegentlich verquollene nekrobiotisch veränderte Felder und auch isoliert umkapselte Anteile der Geschwulst.

Auffallend ist ferner sowohl im Hauptteil des Tumors als in abgezweigten Strängen — aber meist in deutlich nachbarlicher Ablehnung an das Kapselgewebe eine mehr oder weniger geschlossene Lymphozytenanhäufung. Diese Lymphozyten wurden auch so gedrängt und in ästeliger Anordnung im Tumor fern der Kapsel angetroffen, als entsprächen sie dem Inhalt von Lymphgefäßspalten, deren Wandung bei der angewandten Färbetechnik nicht different genug hervortrat. Übrigens liegen diese Lymphozytenhaufen gewiß nicht alle in Lymphgefäßen. Sie infiltrieren auch die innerste Gewebsschicht der Umkapselung und mancher Septen. Und sie sind nicht streng an jene Partien des Tumors gebunden, die in retrograder Metamorphose sich befinden. Sie liegen ferner in Teilen des Tumors locker eingestreut, deren Zellen nicht ausgesprochen physalidenähnlich, sondern mehr kompakt erschienen, Zellen, die meist etwas kleiner sind, den Kern im Zentrum tragen und durch ein deutlich erkennbares, bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung fein graurot tingiertes Protoplasma ausgezeichnet sind. Hier dürfte es sich um jüngere, noch nicht voll ausdifferenzierte Geschwulstzellen handeln. Von ihnen zu den hellen blasenartigen Zellen bestehen lückenlose Übergänge (Abb. 1).

Auf Grund dieser Einzelheiten ergab sich die Diagnose eines Chordoms, das größtenteils in regressiver Metamorphose begriffen zu sein schien; dafür sprach die nekrobiotische Veränderung mit Verflüssigung von Tumorgewebe in recht beträchtlichem Ausmaß. Die Lymphozytenansammlungen in Hinsicht auf Ursache und Aufgabe zu analysieren, kann nicht gelingen. Diese Zellhaufen lagen nicht gerade in besonderer Nähe der katabiotischen Gewebsveränderungen, obschon der Stoffwechsel in der Geschwulst irgendwie mit der Anwesenheit der Lymphzellen in Beziehung gestanden haben dürfte.

Die Deutung der Geschwulst als Chordom dahin näher zu präzisieren, ob es sich um ein bösartiges oder gutartiges Gewächs handle, erschien gewagt. Spricht auf der einen Seite die wohlumgrenzende bindegewebige Abkapselung für voraussichtlich günstige weitere Lebensumstände des Patienten, so gibt doch auf der anderen Seite die Tatsache des Einwachsens von Tumorteilen in das Kapselgewebe selbst und weiterhin bis ins umgebende Fett- und Muskelgewebe einen Hinweis, mit der Voraussage der Harmlosigkeit zurückhaltend zu sein.

Sakrale und coccygeale Chordome sind nicht gerade selten. Darauf hat schon Grieshammer verwiesen. Er stimmte darin mit anderen Untersuchern des Chordomproblems überein, ebenso in der Aussage, daß sie große Neigung zur Rezidivbildung haben. Bei Linck u. Warstat, Andler, Halter, Gerber, Key u. Berven, Fletcher-Woltman u. Adson Coenen, Cazzanali, Meyermann, Harwey u. Dawson, B. Faust, Gentil u. Coley u. a. sind reichliche Ausführungen zur Klinik und Pathologie der Chordome zu finden. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß das Alter unseres Patienten der Lebensperiode entspricht, in der erfahrungsgemäß die meisten Sakral- und Coccygealchordome sich offenbaren. Ob wirklich das männliche Geschlecht dabei prädominiert, ist bei einer für statistische Sicherheit doch immer noch zu kleinen Ausgangszahl aller Beobachtungen noch nicht zu entscheiden.

Nachtrag bei der Korrektur (5. 11. 1953):

Heute teilte mir Herr Prof. Herlyn mit, daß der Patient nach der Operation sich gut erholt habe und auch zunächst zur Nachbestrahlung angetreten sei. Aber nunmehr, 8 Monate nach der Entfernung der Geschwulst, habe sich sein Befinden zum Schlechteren gewendet. Die alten Beschwerden hätten sich in vermehrtem Maß wieder eingestellt, so daß der Mann bettlägerig geworden sei und sich nicht mehr für reisefähig halte. Demnach wäre es also nicht gelungen, die Geschwulst operativ auszurotten. Und wie die oben erwähnten Züge der Chordomzellen zwischen den Muskelbündeln und im Fettgewebe zerspellend wuchsen, dürften sie eben doch die bösartige Eigenschaft der Bildung angezeigt haben, von der anzunehmen ist, daß sie außerhalb des Operationsbereiches weitere verhängnisvolle Proliferationsknospen trieb.



Literatur.

Andler, Arch. f. klin. Chir. **143**, (1926). — **Austoni, B.**, Arch. Ital. dell'Anat. e Istol. **4**, 69 (1933). — **Cazzanali, P.**, Arch. Ital. Chir. **45**, 175 (1937). — **Coenen, H.**, Bruns Beitr. **133**, 1 (1925). — **Faust, B.**, Ann. Internat. Med. **21**, 678 (1944). — **Flechter, Woltman** u. **Adson**, Arch. of Neurol. **33**, 282 (1935). — **Gentil** u. **Coley**, Ann. Surg. **127**, 432 (1948). — **Gerber**, Arch. klin. Chir. **159**, 248 (1930). — **Grieshammer, W.**, Klin. Wschr., 1562 (1939). — **Halter, Gustav**, Dtsch. Zschr. f. Chir. **219**, 356 (1929). — **Harwey** u. **Dawson**, Edinburgh. Med. Journ. **48**, Nr. 11 (1941). — **Has, G. M.**, Arch. of Neurol. **32**, 300 (1934). — **Herzog, Gg.**, Verh. d. Dtsch. Pathol. Gesellsch., XXIX. Tgg., 1936. (Verl. Gustav Fischer, Jena 1937; S. 173). — **Key** u. **Berven**, Dtsch. Zschr. f. Chir. **225**, 354 (1930). — **Linck** u. **Warstat**, Bruns. Beitr. z. Chir. **127**, 612 (1922). — **Meyermann**, Beitr. z. Kenntnis des Chordoms. Med. Diss. Göttingen 1937. — **Schwabe, R.**, Virch. Arch. **287** (1933).

(Aus dem Anatomischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle/S.
Direktor: Prof. Günther Hertwig.)

Das Auftreten eines Chordoms bei einer Krötenbastardlarve und die möglichen Ursachen seiner Entstehung.

Von **Günther Hertwig.**

Mit 8 Abbildungen im Text.

Der Befund eines Chordoms bei einer Krötenbastardlarve, der im folgenden geschildert werden soll, ist in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert. Denn Chordome sind bisher als relativ seltene Geschwülste nur beim Menschen gefunden wurden, und die Amphibien ihrerseits neigen sehr wenig zur Bildung von Tumoren. Es erscheint mir daher kein Zufall zu sein, daß gerade bei einer Bastardlarve der Kombination Bufo vulgaris × Bufo viridis, die durch ihre disharmonische Kernzusammensetzung zu zahlreichen Entwicklungsstörungen prädestiniert ist, der Befund einer Chordageschwulst zum erstenmal bei Amphibien erhoben werden konnte.

Eine gute zusammenfassende Darstellung über die Erscheinungsform und die Genese der gutartigen und bösartigen Geschwülste, die ihren Ausgang vom Material der Chorda dorsalis und des benachbarten chondrogenen Gewebes nehmen und von H. Müller (1858) Chordome benannt worden sind, gibt H. Coenen (1925). Als relativ seltene Tumoren sind Chordome beim Menschen am kranialen Ende der Chorda als Klivus-, hypophysäre und dentale (epistropheale) und ungefähr in gleicher Häufigkeit am kaudalen Chordaende als sakrale Chordome, nur einmal im Gebiet der Halswirbelsäule gefunden worden.

Bei der Besprechung ihrer Genese schreibt Coenen, daß „die traumatische Entstehung vieler, namentlich der sakralen Chordome eine statistisch erwiesene Tatsache ist". Für die kranialen Chordome weist Coenen auf die Chordahernien als mögliches ursächliches Moment hin. Nach den Untersuchungen von Link (1911) kommt es im kranialen Chordateil durch dessen rasche Längsstreckung und -dehnung im normalen Entwicklungsverlauf durch passive Überdehnung und Zerreißung der Chordascheide nicht selten zu einem hernienartigen Austritt von Chordazellen aus dem Verband der Chorda, und es ist nach Coenen „nicht von der Hand zu weisen, daß die starke Proliferationskraft der entspannten embryonalen Elemente in Verbindung mit derartigen Hernienbildungen die Chordomentwicklung begünstigt."

Coenen erwähnt in diesem Zusammenhang Versuche von Ribbert (1895), der beim Kaninchen die Zwischenwirbelscheibe anstach, so daß der Chordakern hervorquoll. Dieser zeigte daraufhin lebhafte Proliferationstätigkeit und wuchs um das Vielfache bis zu erbsgroßen, allerdings bald wieder verschwindenden Geschwulstknoten heran. Ihr

histologischer Bau stimmte in allen wesentlichen Punkten mit dem der Gallertgeschwülste des Klivus überein. Ribbert hielt sie für experimentell erzeugte Chordome und Coenen schließt sich dieser Deutung an, die neuerdings wohl mit Recht in Zweifel gezogen wird. Denn die traumatischen Nucleolus-pulposus-Hernien sind beim Menschen viel häufiger als man früher wußte, Chordome aber in ihrem Gefolge nicht beobachtet worden.

Wenden wir uns nunmehr den Geschwülsten bei Amphibien zu, so sind mir aus der Literatur nur folgende bekannt:

1. Kopsch beschrieb beim Frosch durch Nematoden erzeugte bösartige Tumoren, ursächlich (Giftstoffe parasitären Ursprungs?) vergleichbar den durch Nematodeninfektion von Fibiger (1920) beschriebenen Tumoren bei der Ratte und dem Bilharziablasenkrebs beim Menschen.

2. Das von Lucké (1934) beschriebene Adenokarzinom beim Leopardfrosch (Rana pipiens) und ein neuerdings bei derselben Froschart entdeckter Fettgewebetumor (S. M. Rose 1952) sind durch Virusinfektion bedingt, wie bei den Vögeln das Roussarkom.

3. Oskar Hertwig beobachtete zwei Molchlarven (Triton taeniatus), die eine 19 Tage, die andere 28 Tage alt, die sich aus normalen Eiern entwickelt hatten, die mit radiumbestrahltem Sperma besamt worden waren. Sie zeigten Geschwülste im Gehirn bzw. in der Netzhaut. Paula Hertwig (1932) gibt in ihrem Referat über künstliche Erzeugung von Mutationen zwei Schnittbilder von diesen Larven wieder. Die Geschwulstbildung ist nach anscheinend normalem Entwicklungsbeginn an den Innenschichten des zentralen Nervensystems aufgetreten. Es finden sich dort Zellwucherungen mit zahlreichen Riesenkernen und Riesenmitosen, die zum Teil pluripolar sind. Paula Hertwig hält es für sehr wahrscheinlich, daß die Radiumbestrahlung des Samenfadenkernes in ihm eine Genom- bzw. Genmutation ausgelöst hat, die die Veranlassung zur Tumorbildung war.

4. Überreife Froscheier entwickeln sich häufig zu stark mißbildeten Larven, von denen einige unregelmäßige Wucherungen des Hautepithels besitzen. Witschi (1925) und Briggs transplantierten eine größere Anzahl dieser Papillome auf normale Froschlarven. In einigen Fällen wucherte das überpflanzte Material in dem Wirt und töteten ihn nach wenigen Tagen (zit. aus F. E. Lehmann 1945).

5. Durch Überpflanzung normaler Blasteme der Blastula und Gastula in viel ältere Wirtstiere der gleichen Art (Dürken 1926 in die Augenhöhle älterer Froschlarven, Spemann 1942 in die Leibeshöhle erwachsener Molche) ist es diesen beiden Forschern gelungen, die Blasteme zu einer Entwicklung zu veranlassen, die in vieler Hinsicht bösartigen Geschwülsten gleicht. Ein Teil der Implantate lieferte nämlich epithelartige oder bindegewebige Tumoren, deren Zellen in manchen Fällen in die Wirtsmuskulatur eindrangen und dieselbe zerstörten oder auch in die Blutgefäße des Wirtes einwucherten.

Damit sind die bisher bekannten Fälle von Tumoren bei Amphibien bereits alle genannt. Ich möchte aber hier gleich die Besprechung der Transplantate und Explantate mit präsumptivem Chordamaterial bei Amphibien anschließen. Ortsfremd transplantiertes Chordablastem liefert im Wirtskeim eine sich längsstreckende Chorda mit Urwirbeln und induziert ein aus dem Wirtskeim sich entwickelndes Nervenrohr (Bautzmann 1929).

Chordaanlagematerial aus der Gastrula in die Bauchhöhle älterer Molchlarven explantiert oder auch in physiologischer Nährlösung gezüchtet, liefert eine mit Chordascheide versehene Chorda, die sich autonom zu strecken vermag und starkes kaudales Sprossungswachstum zeigt (Holtfreter 1939).

An der Oberfläche dieser so gebildeten Chorda liegen wie in der Norm die Chordaepithelien, besser die Chordoblasten genannt (Schaffer 1921), als plasmareiche teilungsfähige Zellen, die nach außen eine hyaline Scheidensubstanz absondern oder aber ihr Sekret intrazellulär bilden, mehr ins Innere der Chorda rücken und so zu den dickwandigen blasenartigen, mit Flüssigkeit prall gefüllten typischen Chordazellen, den Chordozyten, werden. Wurde das Chordaanlagematerial bei der Operation verletzt, so kommt es zu Defekten in der Chordascheide, einzelne Zellen quellen hervor, und anstelle der normal gestreckten Chorda entwickelt sich eine stark verkrümmte. Erwähnenswert ist schließlich noch, daß das von Holtfreter aus der Gastrula isolierte Chordamaterial schon regionäre Unter-

schiede beim Wachstum im Explantat zeigte. Nur das aus dem mehr kaudalen Ende entnommene Material lieferte eine normal längsgestreckte Chorda, während das kranial gelegene Material nur eine kugelige Chorda bildete.

Anders ist das Ergebnis, wenn das zukünftige Chordamaterial aus einem noch jüngeren Keime der Blastula stammte, aber sonst in gleicher Weise weiter gezüchtet wurde. Das zeigen die beiden von Holtfreter gegebenen Schnittbilder, die ich in den Abb. 1 und 2 hier reproduziere und die Holtfreter folgendermaßen beschreibt: „Abb. 1 zeigt ein Explantat aus einer Axolotlblastula 8 Tage in Nährsalzlösung kultiviert und dann in Schnitte zerlegt. Der untere Abschnitt des Explantats besteht aus Chordamasse. Schon am Lebendobjekt ließ sich erkennen, daß dieser Teil keinerlei typische Gestaltung aufweist. Die blasigen Zellen wuchern wie eine Masse Seifenschaum in das Außenmedium hinein, ohne durch eine gemeinsame Hülle zusammengehalten zu werden. Beim Schnittstudium findet man

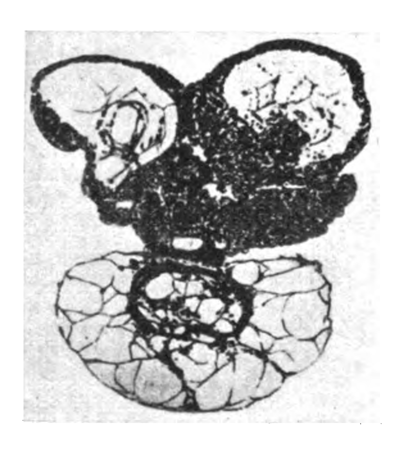


Abb. 1. Explantat aus der Axolotlblastula 8 Tage nach Isolation. Im unteren Teil freie Chordazellen mit Scheidensubstanz innen (nach Holtfreter 1939).

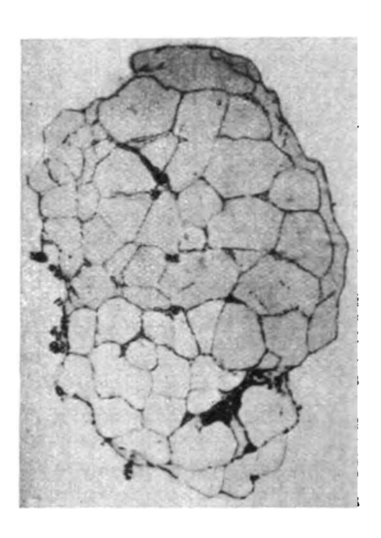


Abb. 2. Im Coelom gezüchtetes Isolat aus Chordazellen ohne periphere Scheide (nach Holtfreter 1939).

den größten Teil der nacktliegenden Chordazellen frei von einer Chordascheide. Von ihrem eigenen Innendruck gespannt ragen die Zellen vielfach als einzelne Blasen nach außen vor. Man sah dies am frischen Objekt deutlicher noch als am Schnitt. Eine Längsstreckung des Chordagewebes ist nicht vorhanden. Doch ist das Material der Scheide nicht gänzlich abwesend, es liegt nur am falschen Ort, nämlich im Innern des Chordagewebes, wo es unregelmäßige Zysten, auch freiausstrahlende Bänder und Lückenfüllungen bildet."

Ganz junges Chordagewebe, in der Leibeshöhle gezüchtet, ist in Abb. 2 zu sehen. „Die Zellen selber haben sich normal zu Chordazellen entwickelt. Doch ist ihre Massenanhäufung gegenüber einem normalen Chordaquerschnitt viel zu groß. Die infolge des Fehlens von irgendeinem Hüllgewebe unregelmäßig vorgebuckelte Oberfläche des Isolats ist hier sehr deutlich auch noch am Schnitt ausgeprägt, nur zwischen dem inneren Maschengerüst der Zellen findet sich verstreut etwas hyaline Scheidensubstanz. Eine stabförmige Streckung besitzt auch dieses Isolat nicht."

Die Ausbildung der Chordascheide an normaler Stelle, nämlich an der Oberfläche, ist also die notwendige Vorbedingung, daß aus dem Chordagewebe ein typisch längsgestrecktes Organ mit terminalem Sprossungswachstum wird. „Erst durch die gemeinsame Hülle wird der Turgor der Einzelzellen funktionell ausgenutzt und der locker gefügte Zellhaufen zum einheitlichen, halbstarren, lebensnotwendigen Achsenorgan der Chorda dorsalis" (Holtfreter).

Der „locker gefügte Zellhaufen“ in den Versuchen Holtfreters zeigt nun aber eine überraschende Ähnlichkeit mit dem Chordom der Krötenbastardlarve, wie ein Vergleich der Abb. 1 mit der Abb. 7 zeigt. Ich komme auf diesen Vergleich später noch einmal zu sprechen, möchte nunmehr aber erst die Entwicklungsfähigkeit der Krötenbastarde mit ihren häufigen, durch ihren disharmonischen Kernapparat verursachten Entwicklungsstörungen, schildern.

Amphibienbastarde, selbst nahverwandter Arten, entwickeln sich nur selten normal. Wie ich 1918 zeigen konnte, wird bei der Bastardierung der väterliche artfremde Kern häufig gleich am Anfang der Entwicklung ausgeschaltet, weil er im artfremden Plasma nicht vermehrungsfähig ist. Es entstehen so haploidkernige „falsche Bastarde“, wie ich durch Kernmessungen und Tschou Su (1931) durch zytologische Untersuchungen der Eier kurz vor der Teilung nachweisen konnten.

In anderen Fällen vermehrt sich der Samenkern, aber auf dem Blastulastadium oder im Beginn der Gastrulation sterben die Keime ab. Nur relativ selten, bei den Anurenamphibien nur bei der Kreuzung Rana arvalis ♀ × fusca ♂ und den Kreuzungen der Erd-, Wechsel- und Kreuzkröte kommt es zur Bildung von Embryonen, die aber bei der Kombination Bufo viridis ♀ × vulgaris ♂ und Bufo calamita ♀ × viridis stark mißbildet sind, ausgedehnten Dotterzerfall, Bauchwassersucht und eine bizarre Verkrümmung des Achsenskelettes aufweisen. Ich habe derartige Mißbildungen 1918 aus der Kreuzung Wechselkröte ♀ × Erdkröte ♂ abgebildet, hier sei noch ein charakteristisches Bild der Verkrümmung des Achsenskelettes nach dorsal oder seitlich in Abb. 3 gegeben von der Kreuzung Kreuzkröte ♀ × Wechselkröte ♂[1]). Diese Mißbildungen der Krötenbastarde zeigen, daß die disharmonische Idioplasmaverbindung in starkem Ausmaß das Längswachstums der Chorda behindern, die, wie die zitierten Untersuchungen von Holtfreter zeigen, für die Längsstreckung des Embryos in erster Linie durch ihr autonomes Wachstum verantwortlich ist. Eine genauere Untersuchung an Schnittpräparaten, die noch aussteht, gibt vielleicht noch einen tieferen Einblick in die Ursachen dieses gestörten Chordawachstums (mangelhafte Ausbildung der Chordascheide?).

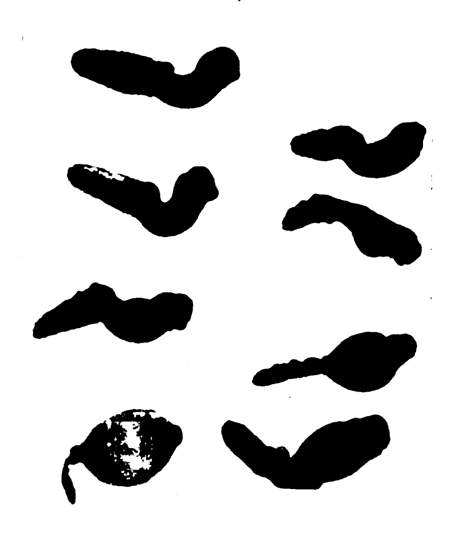


Abb. 3. Zwölf Tage alte mißgebildete Krötenbastardlarven. (Kreuzkröte ♀ × Wechselkröte ♂.)

Die reziproke Kreuzung Erdkröte ♀ × Wechselkröte ♂, aus der die Chordomlarve stammt, zeigt diese Störung des Chordawachstums nicht oder doch nur in sehr abgeschwächter Form. So entstehen auch viel normaler gebaute Larven, die in günstigen Fällen sogar zur Metamorphose kommen. Die Ursachen dieses bemerkenswert verschiedenen Ausfalles der reziproken Krötenkreuzungen habe ich 1930 geklärt. Der Samenkern der Wechselkröte ist nur halb so groß wie derjenige der Erdkröte (die Spermiden der beiden Arten besitzen Kerne, die zwei verschiedenen Klassen mit dem Volumenverhältnis 2 : 1 angehören). Nach dem Quantitätsgesetz der Vererbung, wie Herbst (1914) die Tatsache bezeichnet, daß die Kernsubstanz nach Maßgabe ihrer Quantität als Vererbungsträger wirkt, werden die Krötenbastarde sich in dem Fall, daß ein größerer artgleicher Eikern

1) Diese in der Literatur noch nicht beschriebene Bastardkombination verdanke ich dem Oberschüler H. Steinicke, der in der Umgebung von Halle ein mit einem Wechselkrötenmännchen gepaartes Kreuzkrötenweibchen fing, das Pärchen ablaichen ließ und die kreuzbefruchteten Eier mir zur weiteren Untersuchung übergab. Nach normaler Furchung zeigten sich bei der Gastrulation und später Entwicklungsstörungen, die zum Absterben der Bastardlarven spätestens nach 14 Tagen führten.

mit einem nur halb so großen artfremden väterlichen Kern zusammenwirkt, besser entwickeln als die reziproken Kreuzungen, wo das quantitative Verhältnis zwischen Ei- und Samenkern genau umgekehrt liegt.

Aber wenn die Entwicklungsstörungen bei dem Bastard Erdkröte × Wechselkröte auch geringer sind, so fehlen sie auch hier nicht. Gleich im Anfang bleiben die Bastarde infolge verlangsamter Dotterverdauung in ihrer Entwicklung hinter den Kontrollen zurück. Einige sterben bald nach dem Verlassen der Eihüllen ab, andere bleiben Zwerge, wieder andere werden ödematös oder zeigen ein disproportionales Wachstum von Körper zu Schwanz. Daher ist die Sterblichkeit der Bastarde auch erheblich größer als die der Kontrollen, und ihre Metamorphose ist stets deutlich verzögert. Bei einigen Bastardlarven unterbleibt die Metamorphose ganz, namentlich bei denjenigen Exemplaren, die durch Aufhellung des Pigmentes zu „Weißlingen" geworden waren. Die Chordomlarve gehört auch zu denjenigen Larven, die noch im Dezember nicht metamorphosiert war, allerdings nicht ihre dunkle Färbung verloren hatte. Wir gehen nicht fehl, wenn wir auf Grund der Untersuchungen von Adler (1914), Klatt (1933) und A. Meyer (1939) an hypophysektomierten Frosch- und Molchlarven für die verzögerte Metamorphose bzw. den Albinismus eine Störung der Drüsen mit innerer Sekretion (beim Albinismus spez. der Hypophyse) verantwortlich machen, und die histologische Untersuchung eines Bastardweißlings zeigte, daß bei ihm die Hypophyse ganz fehlte. Bei der Chordomlarve war sie vorhanden, aber anscheinend in ihrer Größe reduziert, ebenso waren in ihren Keimdrüsen nur vereinzelte Keimzellen, wahrscheinlich Eier, nachweisbar. Während bis zur Metamorphose die Keimdrüsen der Bastarde gegen die Kontrollen keine deutlichen Unterschiede aufweisen, kommt es nach der Metamorphose bei den Bastarden zu einer fortschreitenden Verkümmerung der Gonaden. Bei drei bisher untersuchten, fast ausgewachsenen Bastarden, deren Haut grüne Flecken wie beim Vater aufwies, waren die Keimdrüsen makroskopisch und auch mikroskopisch überhaupt nicht mehr nachweisbar, dafür aber der Fettkörper maximal entwickelt.



Abb. 4. Krötenbastardlarve mit Chordom. ($2^1/_2$ × vergrößert.)

Außer diesen mannigfaltigen Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion in Bau und Funktion zeigen variationsstatistische Kernmessungen, die noch nicht abgeschlossen sind, daß die Kerne der Bastardlarven nur ¾ so groß sind als die der reinen Erdkröte (2 Quanten Eikern plus 2 Quanten Samenkernmaterial, beim Bastard 2 Quanten Eikern plus 1 Quantum Samenkernmaterial). Ferner war die Varianz der Kerngrößen bei den Bastarden erheblich größer als bei den Kontrollen. So fanden sich in der Leber einer Erdkrötenlarve nur Kerne einer Kernklasse. Die Bastardlarve besaß dagegen Kerne aus zwei Klassen mit dem Volumen 1 und 2. Noch größer war die Varianzbreite bei dem Pankreas der Bastardlarven, wo in manchen Fällen ganz riesige Zellkerne keine Seltenheit waren. Diese großen Unterschiede in der Kerngröße zeigen, daß durch die disharmonische Kernverbindung das normale Verhältnis zwischen Verdoppelungswachstum und Halbierung durch Mitose bei den Bastarden stark gestört ist. Diese Störungen sind aber ein charakteristisches Merkmal bösartiger Geschwülste.

Nach dieser allgemeinen Charakteristik der Krötenbastarde nun zu der speziellen Anamnese der Chordomlarve. Es war schon gesagt worden, daß sie noch im Dezember im Alter von ¾ Jahren nicht zur Metamorphose gekommen war. Sie wurde zusammen mit einigen Weißlingen in einem Aquarium bei Zimmertemperatur gehalten und war seit dem August, wo die Mehrzahl der Bastarde ihre Metamorphose beendet hatte, nur langsam gewachsen. Anfang Dezember traten bei ihr, die vorher normal und lebhaft im Wasser herumgeschwommen war, Störungen des Gleichgewichtes auf. Bald darauf zeigte sich

in der Rückengegend im Bereich der Kiemen eine zunehmende Buckelbildung, die zu einer starken Verkrümmung des Larvenkörpers führte. Wegen zunehmender Schwäche wurde die Larve am 20. Dezember 1952 in Bouin fixiert und bei 2½facher Vergrößerung photographiert. Die Abb. 4 zeigt deutlich die tumorartige Buckelbildung. Die Beine liegen dem Körper noch eng an, sind aber sonst normal ausgebildet. Die vorderen Extremitäten sind noch nicht durchgebrochen.

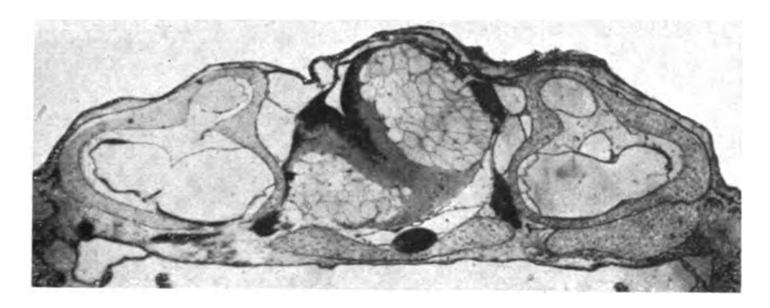


Abb. 5.

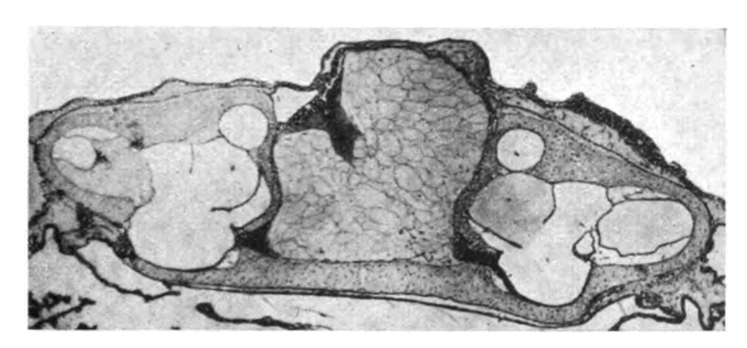


Abb. 6.

Die mikroskopische Untersuchung der Querschnittserie, die mit Hämalaun-Eosin gefärbt war, zeigte nun folgendes:

In der Richtung von kranial nach kaudal betrachtet ergeben die Querschnittsbilder bis hinter die Augengegend normale Verhältnisse. Erst bei einem Querschnitt durch die kranialen Teile der Ohrgegend fallen in der weißen Substanz der Medulla oblongata große blasige Zellen mit platten, an der Wand gelegenen Kernen auf, wie die Abb. 5 zeigt, auf der außerdem ventral in der Schädelhöhle in der Mitte die Hypophyse, links und rechts die knorpeligen Ohrkapseln zu sehen sind. An einem weiter kaudal geführten, das Vorderende der Chorda treffenden Querschnitt (Abb. 6) erfüllt der blasige Tumor bereits den ganzen Raum zwischen den Ohrkapseln; von der Medulla oblongata ist fast die gesamte weiße Substanz durch Tumorgewebe ersetzt, das rechts bis an die Haut heranreicht. Das Hautepithel zeigt rechts oben Verdickungen, teilweise in Papillenform.

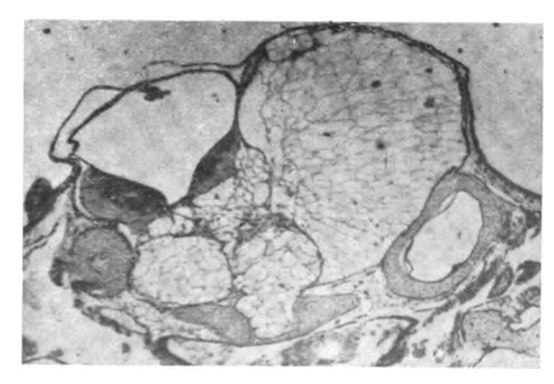


Abb. 7.

Der nächste, in Abb. 7 abgebildete Querschnitt geht durch das hintere Ende der Ohrkapsel. Er ist besonders bemerkenswert, weil er deutlich zeigt, daß die blasigen Tumorzellen Chordagewebe sind. Man sieht auf dem Schnitt, daß die Chorda seitlich und ventral von Knorpelgewebe umgeben, dorsalwärts eine hernienartige Vorstülpung aufweist, die durch eine Scheide unvollkommen gegen das restliche Tumorgewebe abgegrenzt ist. Links davon sieht es so aus, als wenn das Tumorgewebe durch Ausscheidung einer Scheide eine zweite Chorda gebildet hätte. Dorsal findet sich im Gebiet der weißen Substanz des Nervenrohres Tumorgewebe, aus einer Mischung von Chordoblasten und blasigen Chordozyten bestehend. Rechts oben im Bild ist der Tumor fast ausschließlich aus großblasigen Zellen zusammengesetzt, nur am rechten oberen Rand finden sich Chordoblasten und etwas Scheidensubstanz.

Die Chordoblasten besitzen teilweise übernormal große Zellkerne mit 1—2 Nukleolen, die, wenn auch nicht sehr häufig, sich in Mitose befinden. Die Kernteilungen liegen öfters in Nestern nebeneinander.

Auf die Ähnlichkeit der Abb. 7 mit der Abb. 1, die Holtfreter von seinem Chordaexplantat gibt, wurde bereits hingewiesen. In beiden Fällen sind die Chordoblasten (das Chordaepithel) nicht wie bei einer normalen Chorda an der Oberfläche, sondern mittelständig gelegen bzw. diffus in Nestern verteilt. In ihrer Nachbarschaft findet man Chordascheidenmaterial, kenntlich an der starken Färbbarkeit. Dazu kommen bei dem Tumor als Besonderheit noch die mitotischen Kernteilungen.

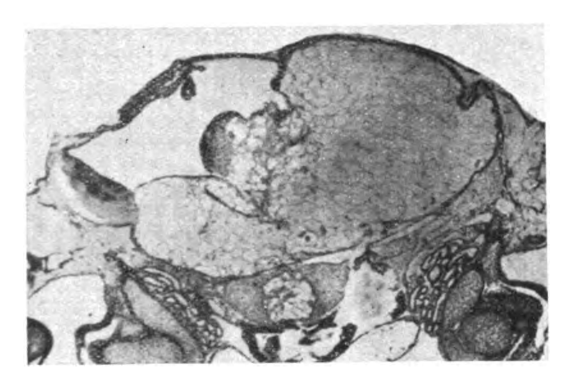


Abb. 8.

Die Chordahernie erstreckt sich über 30 Schnitte = 300 μ. Erst auf dem Schnitt, der durch die Schulter- und Vornierengegend gelegt ist (Abb. 8), ist die Chorda auch dorsal wieder von einer Scheide und knorpeligem Gewebe umgeben. Der Tumor hat hier seine maximale Ausdehnung im Querschnitt erlangt. Er hat den noch sehr weiter 4. Ventrikel erreicht und dabei die aus grauer und weißer Substanz bestehenden Seitenplatten des Nervenrohres auseinandergedrängt. Er besteht größtenteils aus großen Chordozyten, denen aber, namentlich im Zentrum, zahlreiche Nester von Chordoblasten mit etwas Scheidensubstanz eingelagert sind. Die abnorme Größe der Chordozyten des Tumors erkennt man am besten bei einem Vergleich mit den in der Chorda gelegenen normalen Chordozyten, bei denen aber auffällt, daß zwischen ihnen, ganz gegen die Norm, größere Mengen von Scheidenmaterial gefärbt ist.

Die weiter kaudal gelegenen Querschnitte ergeben nichts wesentlich Neues. Das Chordom erfüllt noch bis in die kaudale Rumpfgegend unter Verdrängen bzw. Zersprengen des Rückenmarks den Wirbelkanal. Auch die Wirbelbögen weisen im Vergleich zur gleichaltrigen Bastardkontrollarve durch den Tumor bewirkte Defekte auf. Die Keimdrüsen des Chordomtieres enthalten nur wenige Keimzellen, sie bestehen aus pigmentiertem Hüllgewebe, das einen leeren Hohlraum umschließt.

Bei dieser großen Ausdehnung des Chordoms im Wirbelkanal mit seiner durch Raumbeschränkung starken Schädigung des zentralen Nervensystems muß es fast wundernehmen, daß ein Leben der Larve so lange noch möglich war.

Damit können wir die Beschreibung des Endstadiums des Chordoms abschließen, und es bleibt die Frage zu erörtern, von welcher Stelle hat das Chordom seinen Ausgang genommen und welches sind seine Ursachen.

Aus dem geschilderten Endbefund ist wohl mit Sicherheit zu schließen, daß am kranialen Chordaende sich in großer Ausdehnung eine dorsalwärts gerichtete Hernie gebildet hat, daß von dort aus das Chordom kranial- und kaudalwärts in den Wirbelkanal

hineingewuchert ist und einmal durch Vermehrung von Zellen, zum zweiten aber auch durch Auswachsen der Chordoblasten zu übernormal großen reifen Chordozyten den im Verhältnis zur Größe des Larvenkörpers ganz gewaltigen Tumor hervorgerufen hat.

Als Ursache der Chordahernie ist eine traumatische Genese, so wie sie Coenen für die menschlichen Chordome als besonders häufig annimmt, äußerst unwahrscheinlich; denn die Chordomlarve lebte mit anderen Bastardlarven zusammen in einem Aqarium und war höchstens bei dem seltenen, vorsichtig ausgeführten Wasserwechsel der Gefahr einer äußeren Beschädigung ausgesetzt gewesen. Auch führt das viel größere Trauma, wie es die Amputation des Schwanzes der Kaulquappen darstellt, niemals zur Bildung eines Chordoms. Es kann daher wohl mit Sicherheit angenommen werden, daß es durch in der Chorda selbst gelegene Ursachen zu einer Sprengung der Chordascheide und nachfolgender hernienartigen Vorquellung des Chordainhaltes gekommen ist. Daß diese Deutung wohl die richtige ist, zeigt der erwähnte abnorme Bau der Chorda, kaudal von der Hernie, mit seinem im Inneren der Chorda gelegenen, von Chordoblasten produzierten Chordascheidenmaterial.

Für dieses abnorme Verhalten der Chorda ist die disharmonische, durch die Bastardierung hervorgerufene Zellkernzusammensetzung verantwortlich zu machen, und wir haben bei unserem Chordom ein weiteres Beispiel dafür, daß Bastardierung Tumoren hervorrufen kann (maligne Hodenzwischenzellgeschwulst bei einem Vogelbastard [Poll 1920], Melanome bei Knochenfischbastarden [Kosswig und Breider 1928, 1938], bösartige Tumoren bei einer Schmetterlingskreuzung [Federley] 1936).

Schon Poll wies 1920 auf die möglichen Beziehungen zwischen Geschwulstbildung und hybrider Kernkonstitution hin. Kosswig und Breider glauben, abnorme Genkombinationen für das Melanom bei Fischbastarden verantwortlich machen zu dürfen.

Bei dem Chordom unseres Krötenbastardes wirkt sich die disharmonische Bastardkernkombination auf dreierlei Weise tumorbegünstigend aus:

1. Die Bastardzellkerne zeigen Störungen des normalen Verhältnisses von Wachstum zu Teilung (Bildung abnorm großer Kerne und große Varianz der Kerngrößen in verschiedenen Organen).

2. Die Chorda dorsalis wächst abnorm. Verkrümmungen der Chorda und der Wirbelsäule sind bei den Bastarden häufig.

3. Das Zusammenspiel der Drüsen mit innerer Sekretion ist bei den Bastarden oft erheblich gestört, wie der hypophysäre Albinismus und die verzögerte bzw. ganz ausbleibende Metamorphose bei den Bastarden zeigt. Auf diesem Umwege kommt es wieder zu einer Beeinflussung der Chorda, die anstatt sich in normaler Weise zurückzubilden, in den nicht metamorphosierten, neotenischen Bastardlarven wachstums- und vermehrungsfähig bleibt. Aus der Literatur sind eine ganze Reihe von Fällen bekannt, wo Hormone einen Einfluß auf die Tumorentstehung haben — ich erinnere nur an den Einfluß der Geschlechtshormone auf den Brustdrüsen- und Prostatakrebs beim Menschen und an die von Pflugfelder (1952) und Gersch (1951) beobachteten bzw. referierten Gewebsentartungen und Gewebswucherungen bei Wirbellosen nach experimenteller Entfernung von Drüsen mit innerer Sekretion.

Wenn unter den mehr als 500 genauer beobachteten älteren Krötenbastardlarven, von denen die Mehrzahl, wenn auch verspätet, zur Metamorphose kam, nur bei einer der wenigen nach ¾ Jahren noch nicht metamorphosierten Bastardlarven das Chordom auftrat, so erscheint es mir wahrscheinlich, daß der bei der nicht metamorphosierten Chordomlarve besonders abnorme Hormonhaushalt an der Entstehung des Chordoms neben den beiden anderen genannten Faktoren mit beteiligt gewesen ist.

Zusammenfassung.

Es wird bei einer nach 8 Monaten noch nicht metamorphosierten Krötenbastardlarve (Erdkröte × Wechselkröte) ein Chordom beschrieben, das, aus unreifen Chordoblasten mit vereinzelten Mitosen und aus teilweise abnorm großen Chordozyten bestehend, durch seine gewaltigen Ausmaße (etwa ein Sechstel des Körpervolumens ohne Schwanz) durch

weitgehende Zerstörung des zentralen Nervensystems den Tod der Larve herbeigeführt hat. Als Ausgangsstelle des Tumors wird eine Chordahernie im kranialen Teil der Chorda festgestellt. Als Ursache der Chordahernie erscheint ein Trauma sehr unwahrscheinlich. Vielmehr muß angenommen werden, daß in der Chorda gelegene innere Ursachen die Chordascheide sprengten, wodurch der Chordainhalt in den Wirbelkanal herausquoll und dort ungeordnet zu wuchern begann.

Dieses abnorme Verhalten der Chorda ist ursächlich auf die Bastardierung zurückzuführen, wobei die disharmonische Bastardkernkombination auf dreierlei Weise tumorbegünstigend wirkte. 1. Die Bastardzellkerne zeigen in variablem Ausmaß Störungen des normalen Verhältnisses zwischen Wachstum und Teilung. 2. Die Chorda der Bastarde weist mehr oder minder abnorme Wachstumstendenzen auf. 3. Der Hormonhaushalt der Bastardlarven ist vielfach gestört.

Erst das Zusammenspiel dieser drei variablen Faktoren ist die Ursache, daß von 500 Bastardlarven nur eine ein Chordom aufweist.

Literatur.

Adler, L., Arch. Entw.mechan. **39** (1914). — **Bauer, K. H.**, Das Krebsproblem. Springer 1949. — **Bautzmann, H.**, Arch. Entw.mechan. Bd. 119 (1929) u. Bd. 128 (1933). — **Breider, H.**, Z. Zellforschg **28** (1938). — **Coenen, H.**, Das Chordom. Brun's Beiträge zur klin. Chirurgie **138** (1925). — **Dürken, B.**, Arch. Entw.mechan. **107** (1926). — **Federley, H.**, Hereditus **22** (1936). — **Fibiger**, Z. Krebsforschg **17** (1920). — **Gersch, M.**, Arch. Geschwulstforschg **3** (1951). — **Herbst, C.**, Arch. Entw.mechan. **39** (1914). — **Hertwig, Günther**, Arch. mikrosk. Anat. **91** (1918) u. Z. Anat. **92** (1930). — **Hertwig, Paula**, Z. indukt. Abstammungslehre **61** (1932). — **Holtfreter, J.**, Arch. Entw.mechan. **139** (1939). — **Klatt, B.**, Arch. Entw.mechan. **123** (1931), **130** (1933). — **Kosswig, C.**, Z. indukt. Abstammungslehre **47** (1928) u. **59** (1931). — **Lehmann, F. E.**, Einführung in die physiol. Embryologie. Verlag Birkhäuser, Basel 1945. — **Link, A.**, Anat. Hefte, I. Abt., **42** (1911). — **Lucké, B.**, Amer. J. Canc. **20** (1934) u. Ann. New York. Acad. Sci. **54** (1952). — **Meyer, A.**, Arch. Entw.mechan. **139** (1939). — **Pflugfelder, O.**, Entwicklungsphysiologie der Insekten. Akad. Verlagsanstalt Leipzig 1952. — **Poll, H.**, Beitr. path. Anat. **67** (1920). — **Ribbert**, Verh. 13. Kongr. f. inn. Med. 1895. — **Rose, S. M.**, Ann. New York. Acad. Sci. **54** (1952). — **Schaffer, J.**, Das Stützgewebe. Handb. d. mikr. Anat. **2**, (1930). Springer, Berlin. — **Spemann, H.**, Arch. Entw.mechan. **141** (1942). — **Tchou Su**, Arch. d'Anatomie microscopique **27** (1931). — **Witschi, E.**, Verh. naturf. Ges., Basel **34** (1922) u. Verh. dtsch. Zool. Ges. **30** (1925).

(Aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen.)

Zur Pathogenese und Klinik dissezierender Aortenaneurysmen.

Von **Hans R. Hoffmann.**

Mit 5 Abbildungen im Text.

Das Aneurysma dissecans der Aorta (A. d.) wird von Rokitansky 1844 als interstitielles oder anormales Aneurysma definiert und seither als Sonderform des Aneurysma spurium aufgefaßt. Als Besonderheit wird die Ruptur von Intima und benachbarten Anteilen der Media angesehen mit Ausbildung eines vom Blutstrom gebildeten Spaltraumes meist im Bereich der Media, der sich parallel zum Aortenlumen ausdehnt bis zu seiner möglichen Rückperforation ins Gefäßlumen oder aber mit vollständiger Aortenruptur durch die Adventitia hindurch. Es besteht die Möglichkeit, daß ein solches A. d. dem Verlauf eines abzweigenden Gefäßes folgt, z. B. einer Arteria carotis communis oder einer Arteria iliaca communis. Ein solcher Gefäßwandspalt wird zum Unterschied vom intramuralen Hämatom von Bostroem als Versuch der Ausheilung einer unvollständigen Aortenruptur aufgefaßt, dies trifft oft zu, wenn die genannte Rückperforation stattfindet. Dieser pathologische

Blutlauf zeigt meist Endothelauskleidung und regelrechte Anordnung von elastischen Lamellen (Busse, Tanaka, Dierke). Oft finden sich darin Thrombenmassen und Fibringerinnsel, die im günstigsten Falle organisiert werden und so die Lücke schließen.

Eine solche künstliche Gefäßwand läßt eine Disposition gegenüber arteriosklerotischen Veränderungen erkennen (Geißler, Schede, Schreckenbach).

Zuerst wies Tschermak darauf hin, daß für eine derartige Spaltbildung eine Gefäßwanderkrankung Voraussetzung sei und E. Schmidt machte eine solche u. a. zur Bedingung. In den pathologischen Verhältnissen entsprechenden Versuchsanordnungen ist nunmehr die Widerstandskraft der Aortenmedia gegen spaltende Zerreißungskräfte von Robertson und Smith erneut überprüft worden. Die Ergebnisse besagen, daß ein zerspaltender Flüssigkeitsdruck individuell und je nach verschiedenen Prüfstellen sehr wechselnd ist. Die Werte lagen im Bereich von 230–975 mm Hg. Einer Dissezierung muß daher eine bedeutende Wandschädigung vorausgegangen sein. An den kaudalen Aortaabschnitten nimmt die Widerstandskraft deutlich ab. Mit zunehmendem Alter vermindert sie sich ebenfalls, so daß damit eine Bestätigung des A. d. als einer Erkrankung vorwiegend älterer Individuen gegeben erscheint.

Eine besonders leichte Spaltbarkeit der Aorta fanden Babes und Minorescu im äußeren Teil der Media und benannten diese „dissezierende Aortitis". Ursächliche Degenerationen und Atrophien stellten Shennan, P. J. H. Harvey und Moriani fest.

I.

Da wir heute den Prozeß der Ausbildung eines A. d. in vieler Hinsicht untersucht wissen, imponiert der krankhafte Vorgang als ein Komplex aus mehreren Teilgeschehen. Abgesehen von einem stärkeren Trauma kommen im wesentlichen innere Ursachen in Betracht. Die Aorta ist so angelegt und ausgestattet, daß eine Ruptur nur auf dem Boden einer Wanderkrankung zu erwarten ist; dafür kommen meist die Mesaortitis syphilitica, unspezifische produktive, eventuell riesenzellhaltige Mesaortitiden (Laas und G.C.McMillan), Sklerosen stärkeren Grades, die Medionecrosis idiopathica cystica (Erdheim) und penetrierende Erkrankungen von Nachbarorganen, z. B. Lymphknotentuberkulosen in Frage (Warren und McQuown). Als Anlaß werden Hypertension und vor allem Blutdruckschwankungen angesprochen (Huebschmann, Hammer).

Von Oppenheim sind diese ursächlichen Möglichkeiten zu einem Schema geordnet worden.

Inwieweit neurovegetative Einflüsse die Vasa vasorum treffen und damit ischämische Ursachen bei Arterio- und Arteriolosklerose der kleinen Wandgefäße für die Entstehung von Medianekrosen verantwortlich zu machen sind, läßt sich vielleicht an Fällen erörtern, die einmal solche Veränderungen ihrer Vasa vasorum zeigen und zum anderen mehrfache und weiter voneinnader entfernte Gefäßrupturen aufweisen. Wir konnten bei der Untersuchung eines entsprechenden Falles nicht mit Sicherheit Vasa-vasis-Veränderungen feststellen. Ambromin, Schlichter und Loloray gelang es, in der Umgebung einer Ruptur fehlende Röntgenkontrastdarstellung der Wandgefäße nachzuweisen.

Im Tierexperiment versucht Laplane zu erklären, in welcher Weise die Arterienwand auf entzündliche Reize, die von der Adventitia über die Vasa vasis und Gefäßwandnerven verlaufen, reagiert. Bei 50% der Versuchstiere wurden, zwar geringeren Grades als in der Intima, Mediaveränderungen gesehen, die als Nekrosen, interstitielles Ödem und degenerative Zeichen beurteilt wurden. Danach sollen länger dauernde Alterationen der Adventitia das „trophische Gleichgewicht" der gesamten Gefäßwand stören und entscheidende Bedeutung wird dabei den Gefäßnerven beigemessen, wofür offenbar kaum histologische Befunde sprechen können. Lokale Tonusänderungen der Gefäßwand und Fernwirkungen veranlaßten zu diesem Schluß.

Als Entwicklungsanomalien der Vasa vasorum fassen Uyeyama, Kondo und Kamins (nach entsprechenden experimentellen Untersuchungen von Schlichter) die Ursachen für die Medianekrosen bei Fällen von Marfan-Syndrom auf. Mit einem von uns beobachteten Fall von A. d. bei Medionecrosis (Erdheim) mit Arachnodaktylie können wir

die von Tobin, Baya und Humphreys zusammengetragenen 6 Fälle der Weltliteratur im folgenden erweitern.

In 40% der Beobachtungen von Arachnodaktylie (Marfan) wurde bisher pathohistologisch eine Medionecrosis idiopathica cystica (Erdheim) festgestellt.

Wenn bei deren Diagnostik in der Klinik von vornherein ein Verdacht auf eine Aortenerkrankung gegeben war, haben in den meisten der anderen beschriebenen Fälle erst Autopsien den Sachverhalt des Leidens klären können. Warren und McQuown beziehen sich auf Sektionsbefunde, wenn sie unter Berücksichtigung der Lokalisation Symptome gliedern, die Gefäße im Zusammenhang mit der veränderten Aorta betreffen: z. B. Koronararterien, Lungen- und Bronchialkreislauf, Carotiden („Carotid hemiplegia"), Gangrän an den Extremitäten, Störung der Interkostal-, Lumbal- und Sakralartererien (Querschnittsmyelitis), Mesenterialvenenthrombose, Darmgangrän und Niereninfarzierung. Mehr auf periphere Zirkulationsstörungen verweist Beresford unter Berücksichtigung der Anamnese bei Monoplegie, Paraesthesien oder Sensibilitätsausfällen und mit normalem Ekg-Befund.

Da das A. d. in den letzten Jahren mit 0,1% (Brouce Longue) bis 2% (Greenstein) eine fast allgemein deutliche Zunahme gegenüber den vergangenen 20 Jahren zeigte, sind zur pathologischen Anatomie und Symptomatologie neue Beiträge veröffentlicht worden.

Während die Pathohistogenese der Medianekrosen seit Erdheim und Gsell wechselnde Erklärung gefunden hat, blieb auch ihre Ätiologie bisher unbewiesen.

Angeregt durch die Arbeiten von Hueck, Holle, A. Schultz und W. W. Meyer glaubt offenbar in Fortführung angebahnter Gedankengänge Hommerich die bekannten Mediaveränderungen als seröse Mesaortitis bezeichnen zu müssen, dem wir nicht beipflichten können, weil nicht angenommen werden kann, daß im Raum eines faserzerstörenden, „serösen Exsudates" der Vasa vasorum reparatorisches Elastica-Faserwachstum erfolgen kann.

Mit einigen neuen Gesichtspunkten zur Diagnostik führen verschiedene Kliniker die Symptomatologie voran. Es werden im wesentlichen Symptome bearbeitet, die entweder vorwiegend im Kreislauf oder im Nervensystem einen Wirkungsort haben. Mit 40% diagnostischen Erfolgen beschreiben Hartog und Groen Krankheitszeichen als anfangs abfallende — im Gegensatz zum Myokardinfarkt — aber nach Stunden wieder ansteigende Blutdruckwerte.

Das akute klinische Zustandsbild soll von Rupturschmerz gekennzeichnet sein (Alslev, Anderson) von typisch schneidender Qualität, schwerem allgemeinem Vernichtungsgefühl und mit Ausstrahlung im Verlauf der Aorta in den Rücken und in die Beine; darauf folgen Kollaps, Schweißausbruch, Erbrechen als allgemeine vegetative Symptome oder aber als Zeichen innerer Verblutung. Psychische Veränderungen als gesteigerte Unruhe bezeichnen Löffler und Masing charakterisierend gegenüber dem ruhigen Verhalten des Myokardinfarkt-Patienten. Manchmal soll auch ein unerschöpflicher Singultus auftreten. Pannhorst wies zuerst auf den meist vorhandenen Pulsus differens bei entsprechender Lokalisation des A. d. hin. Die physikalischen Herzbefunde sind nicht typisch und zur Beurteilung unbrauchbar, außer einem etwas später entstehenden diastolischen Geräusch über der Aorta (Gouley und Anderson u. a.).

Das Röntgenbild zeigt bei älteren Zuständen und bei Befallensein der Brustaorta einen deutlich dunkleren Kernschatten im verjüngten Gefäßschattenbild (Kienböck). Ferner wurden gefunden: hohe Blutsenkungsreaktion, Leukozytose und, wenn Nierengefäße betroffen waren, eine Hämaturie.

Nach der Häufigkeit des Auftretens unterscheiden Baer und Goldburgh ein kardiovaskuläres, abdominales, pulmonales, renales und neurologisches Syndrom.

Rein neurologische Symptome geben Weismann und Adams an und teilen mit guten diagnostischen Ergebnissen ein nach Folgen ischämischer Nekrosen an peripheren Nerven, am spinalen Strang und in Teilen des Gehirnes.

Selbst bei ausgedehnten anatomischen Aortenveränderungen ist es meist selten, daß die Diagnose sich klären läßt. In der klinischen Differentialdiagnostik kommen in Betracht Myokardinfarkt, Perforation eines Ulcus ventriculi, Pankreatitis, Mesenterialarterienembolie, Ileus, apoplektischer Insult, unter Umständen auch Ösophaguskarzinom und Bronchialkarzinom.

II.

Die besondere Schwierigkeit in der Diagnostik und ein eindrucksvolles Sektionsergebnis zeigten 8 von uns untersuchte Beobachtungen (2 im Jahre 1950, 6 im Jahre 1952) mit einer Häufigkeit von 0,2 bis 0,6%, die wir im folgenden besprechen wollen[1]).

Fall 1: 68jähriger Bauer, H. L. Seit 4 Jahren wird über schmerzhafte Stiche in der Herzgegend und wechselnd starke Schwindelgefühle geklagt. Am 25. 3. 1950 beim Abendessen plötzlich heftige Schmerzen in der Herzgegend, Beklemmung und furchtbare Todesangst. Kalter Schweiß bricht aus, Patient wird ohnmächtig.

Befund: Zyanose der Gesichtshaut, Herz gering nach beiden Seiten verbreitert, Herztöne sehr leise, aber rein. Blutdruck: 150/120 RR. Lungengrenzen etwas tiefstehend, nur mäßige Verschieblichkeit. Zentralnervensystem intakt. Im Harnbefund Eiweiß, im Sediment Erythrozyten, Leukozyten, einige granulierte Zylinder. Blutsenkungsreaktion 2/4. Temperatur 36,6° C. Puls 112/Minute. Im Differentialblutbild vom 27. 3. 1950 Anämie, Leukozytose (17200), deutliche Linksverschiebung, Lymphopenie von 8%. Wassermannreaktion negativ.

Unter Abnahme des systolischen Blutdruckwertes auf 100 tritt der Exitus letalis am 30. 3. 50 ein.

Zu einem Röntgenbefund ist zu bemerken: Herz schlaff und breit dem Zwerchfell aufliegend, wenig kräftige Pulsationen. Aorta breit und schattendicht.

Sektionsbefund: (Obduzent: Dr. Großmann). Sekt.-Nr. 251/50.

Geringfügige Arteriosklerose mit fraglicher Mesaortitis syphilitica der Brustaorta von den Aortenklappen bis in Höhe des Abganges der Arteria mesenterica superior. Geringfügige Einengung der Koronararterienabgänge.

2 cm lange, leicht schräg von rechts nach links unten oben verlaufende Aortenruptur 6 cm oberhalb des Aortenklappenansatzrandes mit gut hühnereigroßem intramuralem Hämatom. 1,5 cm lange Perforation dieses Hämatoms nach links in den Herzbeutel 2 cm über dem Annulus fibrosus im Bereich des Conus pulmonalis. Hämatoperikard (600 ccm). Geringfügige Blutung im unteren Viertel des hinteren Mediastinum. — Geringe Hypertrophie der linken Herzkammer, geringe Dilatation der rechten Herzkammer. — Nodöse Arteriosklerose der Bauchaorta sowie der großen Becken- und Schenkelarterien. Arteriosklerose der Nieren. Hauptbefund: Aortenruptur bei fraglicher Mesaortitis productiva syphilitica. Todesursache: Herzbeuteltamponade.

Fall 2: 65jähriger Obermeister V. B. Seit mehreren Jahren Bluthochdruck, häufig Schwindelanfälle. Seit Anfang des Jahres 1950 starke Atemnot, manchmal Cheyne-Stokes-Atmen, zunehmende Verschlechterung der Sehkraft, besonders des linken Auges, anhaltende Druckgefühle und Stiche in der Herzgegend. Befund: Fundus hypertonicus, Retinitis angiospastica. Blutdruckwert 260/120 RR. Keine Herzinsuffizienzzeichen. Gelegentlich nächtliche Asthma-cardiale-Anfälle. Plötzlicher Exitus letalis am 20. 6. 1950.

Sektionsbefund: (Obduzent: Oberarzt Dr. Reiss). Sekt.-Nr. 495/50.

Arteriosklerose der Aorta vom Isthmus bis zur Teilungsstelle im Bauchteil. Ausbildung 1. eines älteren A. d. vom Bogenteil der Brustaorta hinabreichend bis dicht oberhalb der Art. coeliaca. Knotige Arteriosklerose der Wand des A. d. 2. Frisches A. d. der Aorta ascendens mit querem Einriß 2 cm oberhalb des oberen Aortenklappenrandes mit Rückperforation in die Aorta kurz vor der Narbe des Ductus Botalli. Einwühlen des Blutes in die Adventitia der Aorta ascendens und der Art. pulmonalis mit Fortschreiten der Blutung bis zum rechten Lungenhilus. Hämatoperikard (700 ccm). Vaskuläre Schrumpfnieren. Cor bovinum: Hypertrophie des linken Ventrikels (15—18 mm) mit gleichzeitiger Dilatation, geringe Hypertrophie des rechten Ventrikels. Koronarsklerose. Zerebralsklerose. Stauungsorgane. Hauptbefund: Übergang von benigner zu maligner Nephrosklerose. A. d. der Aorta bei Arteriosklerose, frische Aortenruptur. Todesursache: Herzbeuteltamponade.

Fall 3: 45jähriger Dachdecker, W. E. Am 15. 4. 1952 Sturz vom Dach aus etwa 10 m Höhe. Am 27. 4. 1952 bei der Arbeit auf dem Gerüst plötzlich Schmerzen im Oberbauch, ausstrahlend in den Rücken, dabei Übelkeit. Die Beine schmerzten sofort sehr stark und konnten nur mit Mühe gehoben werden. Kurze Zeit danach völlige Lähmung beider Beine und Unempfindlichkeit der Haut bis zum Rippenbogen, Blasen- und Mastdarmlähmung. Appetitlosigkeit, gelegentliches Erbrechen, rechtsseitige Gesichtszuckungen, Sehstörungen und Doppelsehen.

Befund: Herzgrenzen nach links verbreitert, Blutdruckwert 220/100 RR, Herztöne laut und rein. Bauchdecken aufgetrieben, aber weicher Leib. Zentralnervensystem: fehlende Fremd-

---

1) Für die Erlaubnis der Einsichtnahme in die Krankengeschichten bin ich Herrn Prof. Dr. Cobet und Herrn Prof. Dr. Budde zu Dank verpflichtet.



reflexe, fehlende Eigenreflexe. Keine pathologischen Reflexe. Sensibilität bis etwa 10 cm unterhalb des Nabels aufgehoben. Parästhesien über beiden Fersen. Pupillenreaktion regelrecht. Blutsenkung mit 59/83 festgestellt. Im Differentialblutbild geringgradige Lymphopenie. Puls und Temperatur unauffällig. Eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule zeigt Verwaschensein des 9. Brustwirbels. In Höhe beider Nieren kalkdichte Konkrementschatten. Am 1. 5. 1952 plötzlicher Exitus letalis.

Sektionsbefund: (Obduzent: Oberarzt Dr. Reiss). Sekt.-Nr. 382/52.

Mikroskopisch nachgewiesene Medionecrosis aortae im Isthmus mit etwa für Sondenknopf durchgängiger Perforation der Aortenwand im Winkel des Abganges der linken Arteria subclavia mit Ausbildung eines vom Isthmus aortae bis in Höhe der Abgangsstellen der Nierenarterien reichenden, die Aorta mantelförmig umhüllenden A. d. Linksseitige Herzhypertrophie. Knotige Atheromatose im Isthmus und im absteigenden Teil der Brustaorta sowie in der ganzen Bauchaorta mit Geschwürsbildung, Verkalkung und Pigmentierung im unteren Anteil und Übergreifen dieser Veränderungen auf die Beckenarterien. Feinfleckige Herzmuskelverschwielung. Atheromatöse Fleckung der Herzkranzarterien. Mikroskpisch nachgewiesene Arteriolosklerose der Nieren und pyelonephritische Schrumpfung derselben. Nephrolithiasis. Chronische Urocystitis. — Schwere Myelitis haemorrhagica acuta des unteren Brust- und Lendenmarkes. Spontanperforation eines gut markstückgroßen, auf das Pankreas übergreifenden, kallösen Ulcus ventriculi der Pylorusgegend an der Hinterwand des Magens. Diffuse sterkorale Peritonitis mit 250 ccm Exsudat, zumeist in der Bursa omentalis. Darmparalyse. — Hauptbefund: Medionecrosis aortae mit Aneurysma dissecans. Nebenbefunde: Chronisches kallöses Ulcus ventriculi. Nephrolithiasis, pyelonephritische Schrumpfung und Arteriolosklerose beider Nieren, linksseitige Herzhypertrophie. Akute hämorrhagische Myelitis (klinisch: Querschnittslähmung). Todesursache: Spontane Ulkusperforation, diffuse sterokorale Peritonitis.

Fall 4: 49jähriger Bergmann, W. G. Am 3. 3. 1952 Arbeitsunfall: Sturz auf den Rücken bei einer Kesselreparatur. 10 Tage nach dem Unfall sollen angiospastische Herzbeschwerden aufgetreten sein. Klagen über Atemnot. Ab 29. 3. 1952 war der Patient wieder arbeitsfähig. Plötzlicher Tod am 19. 5. 1952.

Sektionsbefund: (Obduzent: Oberarzt Dr. Reiss). Sekt.-Nr. 456/52.

Aortenruptur bei Medionecrosis aortae 6 cm oberhalb der Aortenklappen mit 4 cm langer Rißbildung im Bereich der Vorder-, der linken und rechten Wand der Aorta ascendens. Intramurales Hämatom mit mantelförmig die Hinter- und die linke Seite der Aorta umgebendem A. d. von den Aortenklappen an bis in den Anfangsteil der Beckenarterien. Frische Ruptur des intramuralen Hämatoms durch die Aortenadventitia vorn seitlich und links der Abgangsstelle der linken Kranzarterie an der Herzbasis mit 2 cm langer Rißbildung. Blutung in den Herzbeutel. Herzbeuteltamponade. Durchwühlen des Blutes in Richtung auf den linken Lungenhilus und die Bifurkation mit blutiger Umscheidung der Anfangsteile der Pulmonalarterien. Fortsetzung des intramuralen Hämatoms auf den Anfangsteil der Halsaterien, besonders des Truncus brachiocephalicus. Vaskuläre Schrumpfnieren. Linksseitige Herzhypertrophie (14 mm). Geringe atheromatöse Fleckung beider Kranzarterien. Ektasie des Anfangsteils der Aorta im Isthmus. Stauungsorgane. Hirnödem. Keine nachweisbaren Verletzungsspuren im Bereich der Nierenlager, der Muskulatur und der äußeren Haut des Rückens und der Lendengegend. Hauptbefund: Spontane Aortenruptur bei Medionecrosis aortae mit Ausbildung eines A. d. Todesursache: Aneurysmaruptur, Herzbeuteltamponade.

Fall 5: 72jährige Ehefrau L. L. Klagt in letzter Zeit über Beklemmungsgefühl in der Herzgegend. Am 13. 9. 1952 beim Aussteigen aus der Straßenbahn verspürte die Patientin plötzlich einen heftigen Schmerz in beiden Hüften, der bis zum Rippenbogen beiderseits anstieg und in beide Beine ausstrahlte. Gehen war nicht mehr möglich.

Befund: Rechtes Bein deutlich anämisch und kälter. Aktive Beweglichkeit des rechten Beines nicht möglich. Anhaltende Krämpfe stellen sich kurz danach in beiden Unterschenkeln ein. Plötzlicher Tod am 14. 9. 1952.

Sektionsbefund: (Obduzent: Dr. Großmann). Sekt.-Nr. 822/52.

Diffuse Erweiterung der Aorta auf durchschnittlich 5,5 cm inneren Umfang, der Art. iliaca communis beiderseits auf 4 cm inneren Umfang. Mit nodöser Arteriosklerose kombinierte Medionecrosis der Aorta und der Art. iliaca communis mit querer 5,5 cm langer Ruptur von Intima und Media der Brustaorta 6 cm oberhalb des Aortenklappenansatzrandes. 3 cm lange quere Aortenruptur der inneren Wandschichten, dicht oberhalb der Abgangsstellen der Nierenarterien unter Bildung eines 8 cm hohen A. d. Drei 0,2 bis 1,5 cm lange quere Rupturen von Intima und Media der oberen Hälfte der linken und 6 cm lange quere Ruptur im mittleren Drittel der rechten Art. iliaca communis mit Bildung eines daumendicken Aneurysma im Bereich der rechten Art. iliaca communis. — Herzbeuteltamponade. Schlaffe Dilatation des Herzens. Abgelaufene Endocarditis aortica. Nebenbefund: Lobulär- und azinös-produktive Lungentuberkulose im rechten Lungenoberlappen. Produktive Tuberkulose in parapankreanen Lymphknoten. Cholelithiasis. Hauptbefund: Multiple Rupturen bei Medionecrosis der Aorta und der Aa. iliacae communes. Todesursache: Herzbeuteltamponade.

Fall 6: 63jährige Ehefrau W. K. Seit 1950 verstärkt Blasenbeschwerden. Wiederholte Entfernung von Blasensteinen in den Jahren 1951 und 1952. Seit 15. 7. 1952 wieder Blasen-

schmerzen und Hämaturie. Mit der Verdachtsdiagnose Blasensteine, die sich bald bestätigte, wird die Patientin in die Klinik aufgenommen.

Befund: Herzgrenzen deutlich nach links verbreitert. Hebender Herzspitzenstoß. Regelmäßige Aktion, reine Herztöne. Blutdruckwert 170/110 RR. Bauchorgane palpatorisch ohne Veränderungen. Nach der Entfernung eines Blasensteines stürzt die Patientin plötzlich aus dem Bett. Kurze Zeit darauf Exitus letalis unter Herz- und Kreislaufversagen.

Sektionsbefund: (Obduzent: Dr. Helbig). Sekt.-Nr. 863/52.
Medionecrosis aortae: 18 mm lange, quergestellte Aortenruptur in der vorderen Wand der Aorta ascendens 3 cm oberhalb der Aortenklappen mit Ausbildung eines darüber liegenden, etwa hühnereigroßen intramuralen Hämatoms und Einbruch desselben in den Herzbeutel durch eine reiskorngroße Perforationsöffnung am unteren Pol des Hämatoms. Hämatoperikard (400 ccm). Herzbeuteltamponade. — Cor bovinum: Hypertrophie und hochgradige Dilatation beider Ventrikel. Abgelaufene stenosierende Endocarditis aortica mit Kalkinkrustationen. Geringe Atheromatose der Koronararterien. Hochgradige verkalkende Arteriosklerose der gesamten Brust- und Bauchaorta, ebensolche der Hals- und Beckenarterien. Hirnbasisarteriensklerose. Arteriosklerose der Nieren. Stauungsorgane. Lungenödem. Nebenbefund: hochgradige Hydronephrose der linken Niere mit Hydroureter. Chronische Urozystitis. Narbige Atresie des linken Ureters nach Totalexstirpation von Uterus und Adnexen. Hauptbefund: Harnblasensteine. Allgemeine Arteriosklerose. Aortenstenose. Todesursache: Aortenruptur bei Medionecrosis aortae, Herzbeuteltamponade.

Fall 7: 32jähriger Angestellter W. S. Vater starb mit 33 Jahren an Herzleiden und war angeblich sehbehindert durch eine „Schlotterlinse". In der Eigenanamnese gab der Patient an, daß schon sehr frühzeitig bei ihm ein angeborener Herzklappenfehler vorgelegen haben soll. Angeblich erfolgte in seinem 10. Lebensjahre eine Augenoperation wegen Star. — Seit 1947 nach einer doppelseitigen feuchten Rippenfellentzündung dauernde Atemnot, die sich in den letzten 6 Wochen vor der Kliniksaufnahme am 2. 1. 1951 stark verschlechtert haben soll. In letzter Zeit klagte der Patient über Stechen in der rechten Brustseite. Befund: Druck- und Klopfschmerz über der rechten Augenhöhle. Rechtes Auge: Pupille nach lateral und unten verzogen mit ovalem Schlitz. Linkes Auge: Pupille kreisrund, regelrechte Lichtreaktion. Spinnenfingerigkeit. — Die linke Thoraxseite ist deutlich vorgewölbt. Über beiden Lungen abgeschwächter Stimmfremitus, lautes Atemgeräusch an umschriebenen Stellen. Lungengrenzen beiderseits wenig verschieblich. Herzgrenzen nach beiden Seiten verbreitert. Lautes systolisches Geräusch über der Herzbasis. Paukender Pulmonalton, deutlich hebender Spitzenstoß und gießendes diastolisches Geräusch über der Aortenklappe. Blutdruckdifferenz: rechter Arm 110/40, linker Arm 150/40 RR. Pulsus differens: links stärker als rechts. Klinische Diagnose: Kombination Aorteninsuffizienz mit Stenose. Pleuritis. Verdacht auf Bronchopneumonien. Im Röntgenbild vom 3. 1. 1951 zeigt sich ein aortenkonfiguriertes Herz. Verdacht auf interlobären Erguß rechts. Die Aorta ist deutlich verbreitert, besonders nach rechts bis 3 Querfinger nach der lateralen Brustwand reichend mit einem weit ausladenden bogenförmigen Schenkel. Diagnose: Aortenaneurysma. — Die Wassermannsche Reaktion erweist sich als negativ. Im Elektrokardiogramm (Dr. Köhler) zeigen sich: Linkstyp, angedeutete Senkung von ST 2, Knotung der QRS-Komplexe. In den Brustwandableitungen V 2 und V 4: Linkstyp, verspätete Erregung des linken Ventrikels gegenüber dem rechten um 0,045 Sekunden. R über dem rechten Ventrikel nicht mehr zu erkennen. Abnorm tiefes S und ST-Hebung mit hochpositiver Nachschwankung. Diagnose: Linkshypertrophie, Störung der peripheren Reizleitung im linken Ventrikel mit verzögerter Überleitung im linken Tawara-Schenkel. Beginnende Linkskoronarinsuffizienz. Keine Anzeichen für Schädigung der Herzarbeitsmuskulatur. In einer Röntgendurchleuchtung vom 15. 1. 1951 zeigt sich: Zwerchfell mäßig atemverschieblich, im rechten Mittel- und Unterfeld etwa mandarinengroße, unscharf begrenzte Verschattung, die bis zum 27. 1. 1951 weitgehend zurückgegangen ist. — Der Blutdruck ist jetzt beiderseits 130/38 RR. Pulsfrequenz 76 pro Minute. Die anfangs hohen Temperaturen um 39° C gehen auf 36° C zurück. In den folgenden Tagen stärkere Blutdruckschwankungen.

Der Patient verläßt am 27. 1. 1951 auf eigenen Wunsch gegen ärztlichen Rat die Klinik.
Erneute Kliniksaufnahme am 23. 9. 1952.
Seit Anfang des Jahres 1952 zunehmende Atemnot und Hinfälligkeit. Befund: Schlechter Allgemeinzustand. Zyanose. Dyspnoe (Patient kann nur noch im Sitzen schlafen). Ausgeprägte Herzdekompensation mit massiven Beinödemen. Halsvenenstauung. Nur oberflächlich beatmeter Thorax. 4-querfingerbreite Dämpfung mit abgeschwächtem Atemgeräusch in der linken Lunge neben dem unteren Skapularwinkel in Richtung zur Wirbelsäule. Rechte untere Lungengrenze am Rücken nur mäßig verschieblich. Herz: Grenzen nach beiden Seiten um 3 Querfinger verbreitert. Diastolisches Distanzgeräusch. Lautes systolisches und diastolisches Geräusch über allen Ostien auskultierbar. Herzaktion regelmäßig und schnell. Deutlich hebender Spitzenstoß. Schwirren tastbar. Vorwölbung des Brustkorbs über dem Herzen. Links: Pulsus celer et altus; rechts: kleiner, weniger schnellender Puls.

Die Leber ist um 2 Querfinger vergrößert, nach links bis zu 4 Querfinger mit derber Konsistenz, nicht besonders schmerzhaft. Neurologisch kein krankhafter Befund. Im Elektrokardiogramm zeigt sich weiterhin verzögerte Reizleitung und jetzt Myokardschädigung. Phlebo-

gramm: Aorteninsuffizienz mit Vorhofstauung. Versagender rechter Ventrikel, ohne sichere Zeichen für Trikuspidalisinsuffizienz.

Eine Herzfernaufnahme vom 24. 9. 1952 läßt ein nicht abgrenzbares rechtes Zwerchfell erkennen. Hilus- und Lungenzeichnung links vermehrt, rechtes Lungenunterfeld dicht verschleiert. — Von der Höhe des linken Sternoklavikulargelenkes verläuft schräg nach lateral unten links seitlich eine Begrenzungslinie, die nicht pulsiert und etwa parallel zu dieser ist eine zweite dichtere Kontur sichtbar. Der linke Herzrand pulsiert ausreichend. Die Aorta ist sehr breit und schattendicht.

Im Differentialblutbild vom 25. 9. 1952 Lymphopenie. Blutdruckdifferenz: rechter Arm 110/50, linker Arm 160/10. Im Harnsediment: Erythrozyten. Pulszahl jetzt 180/Minute. Während die Beinödeme abnehmen, nimmt die Atemnot bedeutend zu. Sauerstoffatmen bringt keine Erleichterung. — Exitus letalis am 2. 10. 1952.

Sektionsbefund: (Obduzent: Dr. Barner). Sekt.-Nr. 875/52.

Altes mannsfaustgroßes A. d. der Aorta direkt über dem hinteren Klappensegel der Aorta mit 8,5 cm breiter unterer Einflußöffnung beginnend und 2 cm breite obere Rückperforation in die rechte Art. carotis communis, 5 cm oberhalb ihres Abganges aus der Aorta. Eine zweite Rückflußöffnung von 3,5 cm aufgeschnittener Weite gegenüber vom Abgang der linken Art. subclavia. — Narbige Felderung und geschlossene Intimadecke im Bereich des gesamten A. d. und des Anfangsteiles der Aorta ascendens. Hochgradige Ektasie des Aortenostiums (13 cm aufgeschnittene Wandweite), ausgesprochene Zartwandigkeit der Aorta vom Abgang der linken Art. subclavia an, bei normalem Kaliber derselben. Beetartige Arteriosklerose der absteigenden Brust- und Bauchaorta. — Herzbuckel (Voussure) an typischer Stelle. Hochgradige Dilatation des gesamten Herzens bei Hypertrophie beider Ventrikel (Cor bovinum). — Subepikardiale Blutungen. Einflußstauung im Bereich von Kopf und Hals mit starkem Ödem des Halsbindegewebes, Ödem im vorderen Mediastinum mit zahlreichen Blutungen. Anasarka beider Unter- und Oberschenkel. Lungenödem. — Chronische Stauungslungen mit entzündlicher Anschoppung. Chronische Bronchitis. Muskatnußleber. Stauungsorgane. Arachnodaktylie, Schwimmhautbildung der Finger beider Hände. Luxatio lentis. Hauptbefund: Altes A. d. der Aorta ascendens. Marfan-Syndrom. Aorteninsuffizienz. Todesursache: Herzversagen bei Stauungsorganen und Einflußstauung.

Fall 8: 72jährige Ehefrau M. F. Seit 5. 10. 1952 Obstipation, heftige Schmerzen im rechten Oberbauch, keine typischen Koliken, mehrfaches Erbrechen. Befund bei der Klinikseinweisung: Herzgrenzen nach rechts und links verbreitert, Aktion regelmäßig. Blutdruckwert 170/130 RR. Starker Meteorismus des Leibes. Wirbelsäule und Nierenlager beiderseits nicht klopfempfindlich. Blutsenkungsreaktion 22/55 nach Westergreen. Urinbefunde: Eiweiß und Indikan positiv. Im Sediment: einzelne Erythrozyten. Differentialblutbild: Anämie, Leukozytose (15300), Lymphopenie 5%, Anisozytose und Poikilozytose. Bei einer gynäkologischen Untersuchung wird die Resistenz der rechten Unterbauchseite als zystischer Tumor ohne sicheren Zusammenhang mit dem rechten Ovar gedeutet. Am 10. 10. 1952 abends plötzlich Exitus letalis unter Herz- und Kreislaufversagen.

Sektionsbefund: (Obduzent: Dr. Helbig). Sekt.-Nr. 905/52.

Hochgradige nodöse, mit Geschwürs- und Kalkspangenbildung einhergehende Arteriosklerose der Brust- und Bauchaorta.— Gut apfelgroßes A. d. in der Hinterwand des unteren Drittels der Bauchaorta mit quer gestellter, 4 cm langer Intimaruptur 9 cm oberhalb der Teilungsstelle der Aa. iliacae communes. Ruptur aller Aortenwandschichten 12 cm oberhalb dieser Ruptur mit Durchbruch in das retroperitoneale Gewebe, besonders rechts. Ausgedehntes, flächenhaftes Hämatom mit Begrenzung nach unten im kleinen Becken, nach oben am unteren Leberrand, seitlich das linke Nierenlager einbeziehend und bis an die Bauchwand reichend. — Dilatation der rechten Herzkammer, kräftiger linker Ventrikel. Nodöse Arterio- und Arteriolosklerose der Herzkranzarterien. Herzmuskelschwielen. Arterio- und Arteriolosklerose der Nieren. Stauungsleber. Chronische Cholezystitis und Cholelithiasis. — Kachexie. Hauptbefund: Geschwürige Arteriosklerose der Aorta mit A. d. im Bauchteil. Todesursache: Aneurysmaruptur mit Verblutung in das retroperitoneale Gewebe.

Unsere pathologisch-anatomischen und klinischen Befunde zusammenfassend, kann festgestellt werden, daß wir mit Ausnahme des 1. und 6. Falles echte, die Aorta auf mehr oder weniger lange Strecken dissezierende Aneurysmen mit Rückperforation beobachten konnten. Im 1. und 6. Fall nun trifft nur die Bezeichnung intramurales Hämatom — beide im Anfangsteil der Aorta — zu. Wir haben diese aber mit in unsere Betrachtungen aufgenommen, weil die 1. Beobachtung unserer Serie die einzige ist, die neben bandartigen Medianekrosen, vorwiegend plasmazellhaltige Medianarben und Rundzellinfiltrate der Adventitia aufweist, die Zeichen der Aortitis productiva darstellen. Der makroskopische Eindruck syphilitischer Veränderungen ließ sich dabei nicht bestätigen (Abb. 1). Der Fall 6 wies den typischen Befund der Medionecrosis idiopathica cystica auf, den wir neben Vorliegen atheromatöser Intimaveränderungen mit Untergang der elastischen Lamellen

und bei nur mäßiger systolischer Blutdruckerhöhung (170/110) als pathogenetische Ursache annehmen möchten für partielle Aortenrupturen.

Beide Patienten standen im 7. Lebensdezenium. Im Fall 1 besteht eine 4jährige Herzanamnese. Nach einem schweren Herzanfall beim Abendessen (Landwirt) — Magengeschwürsoperation vor 4 Jahren (Gastro-Entero-Anastomose) — Exitus nach 5 Tagen; im Gegensatz dazu kommt im Fall 6 die Patientin nach Sturz aus dem Bett plötzlich ad exitum. Die klinischen Zeichen im ersteren Fall waren für den autoptischen Befund uncharakteristisch und die niedrig bleibende Blutdrucksenkung für das Vorliegen eines Myokardinfarktes verdächtig.

Unsere 2. Beobachtung weist ein älteres und ein frischeres A. d. auf.

Beide perforierten ins Aortenlumen zurück. Das ältere endet — ausgehend vom Arcus aortae — in Höhe des Zwerchfells, das frische reicht vom Beginn der Aorta zur Narbe des Ductus Botalli. Durch die sich ausbildende maligne Nephrosklerose stieg der Blutdruck auf 160/120 RR (Cor bovinum). Daß der ältere Aortenwandspalt reichlich Blutstrom geführt hat, beweist die histologische Feststellung der grobknotigen Atheromatose an der zentralen und lateralen Aneurysmawand. Im Bereich des frischen A. d. in der Aorta ascendens sind Atheromatose mit Lipoidimprägnation der Intima und Lipoidablagerung in der Media neben Medionekrosen nachweisbar.

Klinisch gaben offenbar weder Anamnese noch Befund einen Hinweis.

Die Beobachtungen 3 und 4 boten uns Aneurysmata dissecantia mit sehr langer Spaltstrecke, einmal vom Isthmus bis zu den Nierenarterien und dann vom Anfangsteil der Aorta bis zu den Beckenarterien reichend.

Beide Patienten weisen die Erdheimsche Medionekrosis auf neben Atheromatose.

Klinisch sind die Fälle sehr schwer retrospektiv zu beurteilen, da bei beiden Unfälle als auslösende Momente zur Diskussion stehen können, was bei dem ersteren Patienten zu einem langen Gutachtenvorgang geführt hat, wobei aber die Todesursache allein erfragt wurde. Ob dabei das A. d. ein Ulcus ventriculi begünstigt, bleibt zu verneinen, da sicherlich schon vor Bestehen der Aortenveränderung ein Duodenalulcus vorhanden war, dessen Narbe autoptisch festzustellen war. Ebenso muß ungeklärt bleiben, ob die akute hämorrhagische Myelitis eine Entwicklungsförderung durch das A. d. erfahren hat.

Fall 5 ist insofern als Besonderheit aufzufassen, weil es sich hier um multiple und auf ursächlichen neurovegetativen Einfluß deutende Aortenrupturen handelt. Die offenbar zeitlich etwas früher entstandene kraniale Ruptur zeigt in der Adventitia lockere, herdförmige Rundzellinfiltrate, wie sie bei Laplane im Experiment von Bedeutung waren. Besondere Beachtung verdient aber auch die Lungen- und Lymphknotentuberkulose im Nebenbefund.

Dieser Fall weist klinisch geradezu typische Schmerzsymptome für die Rupturstellen auf.

Im Fall 7 wollen wir das A. d. als Teil des Marfan-Syndrom betrachten, weil die Kombination von Arachnodaktylie, asthenischer Konstitution, Dolichozephalie mit Greisengesicht, Trichterbrust, Kyphose und Linsenluxation mit der Medionecrosis aortae und dem A. d. bei der oben genannten Häufigkeit auf einen Zusammenhang schließen lassen könnte, zumal ein Erbfaktor in der Familienanamnese dieses Falles auffiel. Vielleicht treffen die Untersucher das Rechte in der Deutung dieser Beziehungen, die eine Vermehrung der eosinophilen Zellen und eine Fehlleistung in der Hypophyse als Ursache der gesamten Erkrankung ansehen wollen.

Zudem ist dies der einzige Fall, der klinisch, im Röntgenbild und auch mit Hilfe des Elektrokardiogramms die Diagnose stellen ließ.

Der letzte Fall unserer Reihe betrifft ein großes arteriosklerotisches A. d. der Bauchaorta. Das histologische Bild weist eine produktive Mesaortitis auf mit allen Merkmalen der hochgradigen Arteriosklerose. Klinisch war es durch seine Lokalisation und wegen der ausstrahlenden Beschwerden nicht der Erkennung zugeführt worden. Der Tastbefund im Leib veranlaßte eher zu der Vermutung, daß es sich um einen Tumor handeln könnte.

Wie eine Therapie für das A. d. lediglich in allen blutdruckverringernden Maßnahmen zu sehen ist, wird die Prognose als sehr ungünstig betrachtet werden müssen.

Aus den klinischen Bemerkungen zu unseren Fällen geht hervor, daß die Zeit vom Entstehen des A. d. bis zum letalen Ausgang mit einer Ausnahme (Fall 7) im allgemeinen kurz war. Lediglich im Fall 2 fand sich neben einem bald rupturierten frischen, ein schon älteres A. d., das etwa 6 Monate bestand und keine Tendenz zur Ruptur zeigte. Nach genauen anamnestischen Feststellungen fand Coston ein entsprechendes Zustandsbild bei einem 58jährigen Neger, das schon über 20 Monate bestanden hatte. Nach Fisher und Salmons kann in solchen Fällen von ausgeheilten A. d. gesprochen werden. Belastung und Versagen der linken Herzkammer führt bei ihnen früher oder später ad exitum. In 5 von 8 Fällen sahen wir Perforation der Spaltaneurysmen in den Herzbeutel, was entsprechend der Lokalisation die häufigste Ursache für den Tod wird. In einem Fall (im Rahmen des Marfan-Syndrom) versagte der linke Ventrikel. Und in unserer letzten Beobachtung perforierte ein A. d. der unteren Bauchaorta bei einer 72ährigen Frau ins retroperitoneale Bindegewebe mit ausgedehntester Hämatombildung.

Um zu einem möglichst weitreichenden Überblick über die feingewebliche Beschaffenheit der gesamten Aorta in unserem Krankengut zu gelangen, entnahmen wir bei allen Fällen im Rahmen der Obduktion systematisch Teile aus Anfangs-, Bogen-, absteigendem Brust- und Bauchteil in Nähe der Nierenarterienabgangsstellen zur Anfertigung von Stufenschnitten. An Färbemethoden kamen zur Anwendung Hämatoxylin-Eosin, Hämalaun-Sudan, Elastica-van-Gieson-Gemisch und zur Darstellung der Chromotropie Kresylechtviolett.

Die Ergebnisse unserer mikroskopischen Untersuchungen können wir zusammenfassend betrachten, da wir bei allen unseren Fällen mit nur graduellen Unterschieden die von Erdheim beschriebenen Bilder der Medionecrosis aortae sahen. Wie in den meisten Veröffentlichungen fanden sich die stärksten Veränderungen im — bei älteren Individuen senil ektatischen — Anfangsteil der Aorta bis etwa 6 cm oberhalb der Aortenklappen. In 6 von 8 Fällen lagen in diesem Bereich auch die spaltenden Intima- und Mediarupturen.

In Nachbarschaft der Rupturstellen selbst ließen sich häufig starke Veränderungen im Sinne von Medianekrosen und ödematöse Auflockerungen der Fasergefüge erkennen, aber nicht so deutlich, daß wir von sekundären Veränderungen nach erfolgter Zerreißung sprechen können. Im Falle 2 (etwa 6 Monate altes A. d.) macht die nächste Umgebung des Intima- und Mediaquerrisses eher den Eindruck hyaliner Umwandlung der Mediabestandteile mit nur Resten von elastischen Fasern und Zellkernen.

Als Ergebnis unserer mikroskopischen Aortenuntersuchungen lassen sich die Veränderungen in verschiedene Gruppen einteilen, die sich oft in denselben Präparaten antreffen lassen:

1. Bandartige oder streifige Medianekrosen (Abb. 1 und 2).
2. Disseminierte Medianekrosen (Cellina) (Abb. 3).
3. Kleinfleckige Medianekrosen (Abb. 3), herdförmiger Gewebsschwund (Erdheim).
4. Medionecrosis idiopathica cystica (Erdheim) (Abb. 5).
5. Rundzellhaltige Narben bei Mesaortitis productiva non specifica (Abb. 1).

Die im H.E.-Schnitt bandartigen oder streifigen Kernausfallsherde in den Beobachtungen 1, 3, 4, 5 und 6 gehen bei Elastica-van-Gieson-Färbung mit anscheinend vikariierender Wucherung der elastischen Faserelemente einher (Abb. 2 und 5), die in den schmalen Zwischenräumen nur wenig Grundsubstanz, kaum kollagene Fasern und keine glatten Muskelfasern erkennen lassen. Wir finden gänzlichen Untergang der glatten Muskulatur.

Im 1. Fall ließ sich dabei der makroskopische Verdacht auf Mesaortitis syphilitica mikroskopisch nicht bestätigen. Im mittleren und äußeren Mediadrittel sind lediglich kleine bindegewebige Narben mit Rundzellbesatz deutlich um Vasa vasis vorwiegend aus Plasmazellen bestehend. Es trifft für diese daher die Diagnose subchronische Aortitis productiva zu mit dem Befund der polsterartigen, zum Teil kollagenfaserreichen und elasticareichen

Intimaverdickung mit partieller Verfettung der Beete und herdförmiger Histiozytenvermehrung in den subendothelialen Bindegewebslagen und stellenweiser Vergrößerung der Endothelkerne. Besonders deutlich sind diese Veränderungen im Aneurysmabereich — 4 cm oberhalb der Aortenklappen — sichtbar. Auf einem anderen Schnitt findet man Verfettungen und Verkalkungen der Media an Stellen von Elasticafaservermehrung und -verdickung. Die Adventitia zeigt an diesen Stellen mitteldichte lymphozytäre Infiltrate. Für syphilitische Peri- und Endarteriitis ist kein Anhalt. Mit Kresylechtviolett geben die Medianekrosen deutliche Chromotropie.

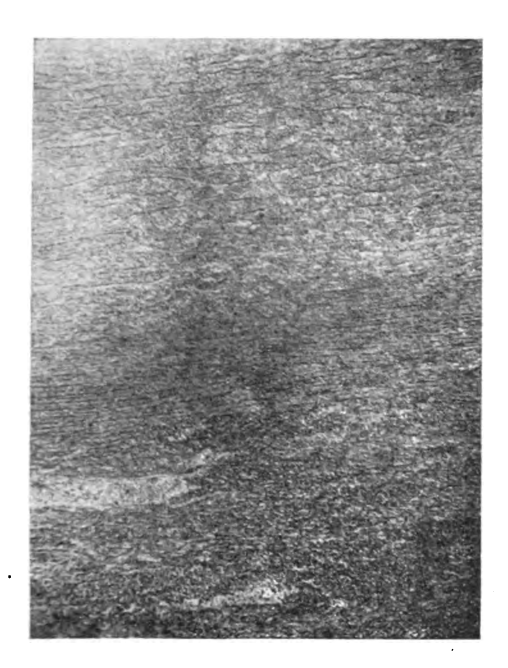


Abb. 1. Fall 1 (Sekt.-Nr. 251/50). Bandartige, längsverlaufende Medianekrose mit Kernschwund und Auflockerung der Fasersubstanzen. Darunter zwei rundzellreiche Medianarben um Vasa vasis (Befund der subchronischen Mesaortitis productiva non specifica). H.E. 70fache Vergr.

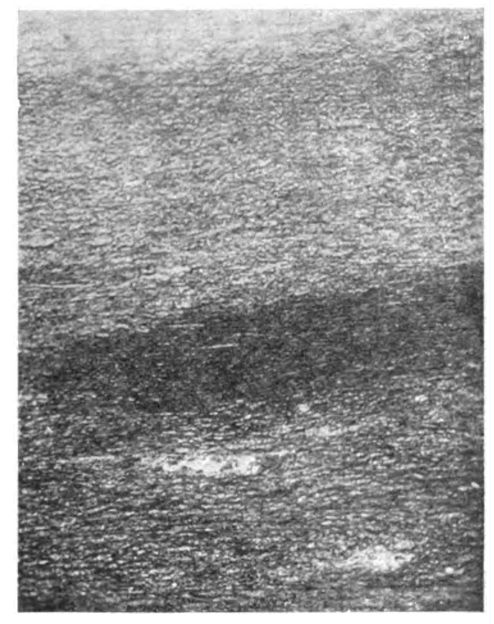


Abb. 2. Fall 1 (Sekt.-Nr. 251/50). Derselbe Mediabezirk wie Abb. 1. An Stelle der bandartigen Nekrose hier intensive Elasticafaserwucherung. E. v. G. 70fache Vergr.

Disseminierte Medianekrosen (Cellina) mit Chromotropie fanden wir in Verbindung mit kleinfleckigen Auftreibungen des Mediagefüges in unserer 7. Beobachtung bei atheromatöser Veränderung der über den Herden gelegenen Intima und haufenförmigen Rundzellansammlungen in der Adventitia ohne auffällige Bindung an Gefäßnerven oder an Vasa vasis.

Die kleinfleckigen Medianekrosen der Abb. 4 fanden wir in unseren Beobachtungen 4, 7 und 8. Im H.E.-Schnitt treten mit Eosin leuchtend rot gefärbte, unscharf begrenzte, chromotrope Herde mit auffälligem Kernverlust und im Elastica-van-Gieson-Schnitt mit Schwund der glatten Muskulatur und Vermehrung kollagener Faserelemente in den Vordergrund, in denen elastische Fasern in ihrem sonst regelrecht welligen Verlauf unterbrochen sind und von ihren angrenzenden Teilen ein feinster elastischer Faserfilz in Nachbildung begriffen ist. In Randabschnitten findet man Anhäufungen von Bindegewebszellen.

Im ganzen ist das zwischen den wechselnd weit auseinanderweichenden, elastischen Fasern gelegene Mediagewebe auffällig verquollen und aufgelockert.

Unsere Beobachtungen 2 und 5 weisen nun Bilder der Medianekrosen auf, wie sie Erdheim gezeigt und beschrieben hat (Abb. 5). Sie sind durch Chromotropie und die

Zeichen der Nekrose bzw. Nekrobiose (Kernpyknose und vakuolige Degeneration des Zellprotoplasma) ausgezeichnet. Auf dem H.E.-Schnitt wird die breitstreifige Medianekrose mit multiplen spindelförmigen Lückenbildungen deutlich, wie sie dem mehr runden und einem anderen gerafften Herd benachbart liegt. Und es hat hier den Anschein, als ob von einer Richtung her (breite Nekrosezone mit gleichzeitiger Elasticafaservermehrung) eine Saftströmungsstauung (Hueck) mit Stauseebildung vorliegen kann.

Rundzellhaltige Narbenbildungen sehen wir beispielsweise in Abb. 1 als Zeichen ablaufender Mesaortitis productiva, die in Nähe der Vasa vasis ihre Herde hat.

In unserem 8. Fall überwiegt der Befund der hochgradigen Aortensklerose mit ausgedehnten Intimaatheromen (Cholesterinkristallücken) und flächenhaften Mediaverkalkungen.

Die Intimadecken waren bei allen unseren Beobachtungen mehr oder weniger stark im Sinne der Athromatose verändert, während die Adventitia nur bei 1, 2 und 7 Rundzellherde enthielt, die pathogenetisch kaum Beachtung verdienen können.

III.

In gemeinsamer Beurteilung dieser Aortenveränderungen mit den bei allen unseren Beobachtungen klinisch gefundenen Blutdruckerhöhungen können wir uns die Pathogenese der Aneurysmata dissecantia veranschaulichen. Der histologische Ablauf der von uns nach den Beschreibungen von Wiesel, Gsell, Erdheim und Cellina gefundenen verschiedenen Abarten der Medïanekrose ist dagegen schon in formaler Hinsicht viel schwieriger zu erklären. Erdheim selbst und vor allem Benninghoff haben sehr gründliche anatomische Beschreibungen der Besonderheiten gegeben. Es sind die funktionellen Aufgaben der einzelnen Elemente der Media unter Berücksichtigung der nachlassenden Spannung bei älteren Individuen aufgeklärt worden.

Für pathogenetische Deutungen ist aber die charakteristische Ernährungsweise der verschiedenen Mediaanteile von besonderer Bedeutung. Die Intima und Adventitia sind dabei nur vermittelnde Medien. Während das innere, intimanahe Mediadrittel vorwiegend vom Gefäßblutstrom durch Diaphorese von Plasmasubstanzen ernährt wird, haben die äußeren, adventitianahen Mediaanteile die Vasa vasis mit regelrechten Kapillaren zum Stoffaustausch zur Verfügung. Aus diesem unterschiedlichen Ernährungsmodus desselben kompliziert zusammengesetzten Gewebes, bestehend aus glatten Muskelfasern, elastischen und kollagenen Fasern und der Grundsubstanz, ergeben sich wahrscheinlich besondere Möglichkeiten von Stoffwechselstörungen. Schuermann und McMahon sprechen von Dysorie, Hueck bezeichnet die schleimige Degeneration als chemisch-physikalische Desorganisation der Gewebselemente und er leitet sie von Saftstauungen ab. W. W. Meyer wendet den Begriff Plasmaphorese als primären Vorgang beim Auftreten eines eiweißreichen Insudates in der Intima und manchmal auch der Media als Ausgang für die Arteriosklerose an. Wir halten es für wahrscheinlich, daß sich ein solches Insudat bei Schädigung des abgrenzenden elastischen Lamellensystems bis in die Media erstrecken kann und dort Schädigungen der Faserelemente veranlaßt.

A. Schultz und Sylvén untersuchten den eigenartigen Schleimcharakter der Grundsubstanz mit dem Gehalt an Glykoproteiden (Chondroitin-Schwefelsäure) mit Hilfe von metachromatischen Färbemethoden (Kresylechtviolett, Thionin u. a.). Es wurde festgestellt, daß diese Schleimnatur der Grundsubstanz besonders deutlich färberisch darzustellen ist, wenn elastische Fasern in Neubildung begriffen sind, die offenbar ein kompliziertes Konzentrationsprodukt von Glykoproteiden sind. Das Elastin soll im älteren Organismus eine Umwandlung in Elacin erfahren. Von Kirk und Praetorius liegen physiologisch-chemische Untersuchungen vor, in denen saure Serumphosphatase aus Intima und Media extrahiert wurde, um auf Besonderheiten im Gefäßwandstoffwechsel untersuchen zu können.

Wie Erdheim schon angab, werden die am meisten differenzierten glatten Muskelfasern der Media bei hydropischer Degeneration elektiv und zuerst zerstört und es sind isolierte Muskelnekrosen beschrieben worden. Nach den Untersuchungen von Benninghoff entfallen damit für die elastischen Fasern die Möglichkeiten der Feineinstellung

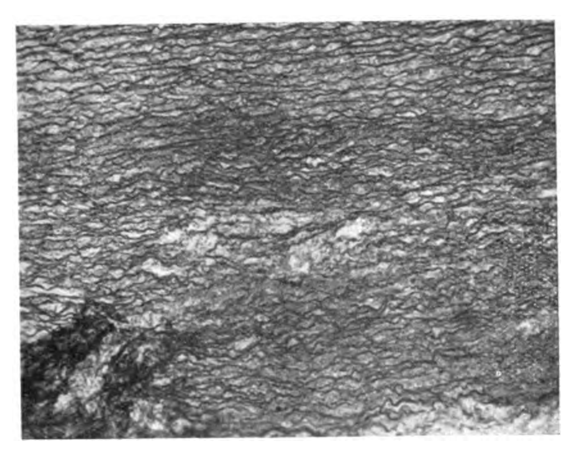


Abb. 3. Fall 4 (Sekt.-Nr. 456/52). Feinster Faserfilz in einem kleinfleckigen **Nekroseherd der Media.** In der Umgebung disseminierte Medianekrosen. E. v. G. 125**fache** Vergr.

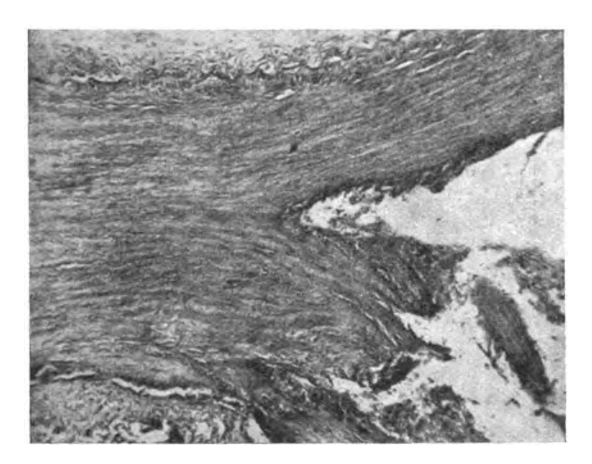


Abb. 4. Fall 4 (Sekt.-Nr. 456/52). Spaltwinkel eines älteren Aneurysma dissecans **mit weitestgehender hyaliner** Degeneration der umgebenden Mediaanteile. Thrombeninhalt im **Aneurysma**bereich. H.E. 90fache Vergr.

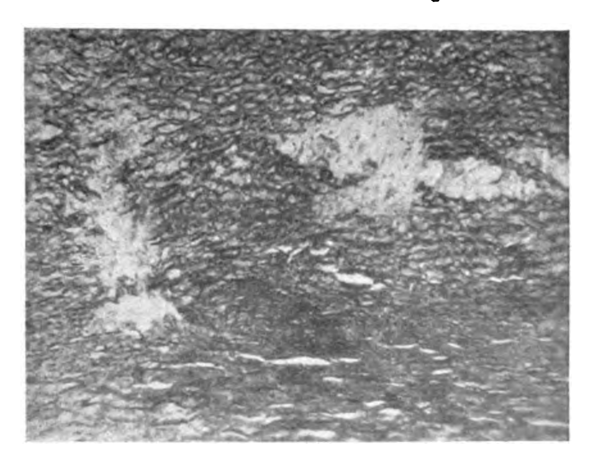


Abb. 5. Fall 5 (Sekt.-Nr. 822/52). Bandartige breite Medianekrose mit spindelförmigen **Lückenbildungen. Elasticafaserwucherung** an Stelle der bandartigen Nekrose in der Media. Darüber **zystische Nekroseherde** mit Elasticaschwund, vakuoliger Degeneration und pyknotischen Kernresten. E. v. G. 90fache Vergr.

auf vegetative Reize zur Blutdruckregulation. Bei fortgeschrittenen Stoffwechselstörungen zerfallen dann auch die elastischen Fasern und in den entsprechenden Lücken wuchert ein zartes kollagenes Bindegewebe, was eingegossen in vermehrte und verdünnte glykoproteinreiche Grundsubstanz erscheint, die das Substrat der Medionekrosen in den verschiedenen Erscheinungsformen von der Auflockerung bis zu Zysten darstellt und Chromotropie zeigt (Chondroitin-Schwefelsäure). Später kann dort zarter elastischer Faserfilz entstehen.

Wir möchten damit den Medianekrosen für ihre kausale Pathogenese vorwiegend Stoffwechselstörungen und Schlackenabflußbehinderungen als Ursachen zuschreiben, die beim alternden Individuum und beim Vorhandensein von Atheromatose der Intima besonders vorbereitet scheinen. Ursächliche Veränderungen an den Vasa vasis konnten wir nicht feststellen. Im Rahmen des Marfan-Syndrom disponiert offenbar eine besondere Bindegewebs- und Elasticaschwäche zur Medianekrosis.

An makroskopisch normalen Aorten fanden wir bei Fällen zur Kontrolluntersuchung, die das 60. Lebensjahr überschritten hatten, regelmäßig geringgradige Formen dieser Medionecrosis und diese besonders ausgeprägt, wenn die Intima über solchen Herden atheromatös verändert war. Eine Schädigung der Vasa vasis zeigt sich in den untersuchten Schnitten nicht. Wie von A. Schultz bei Gesunden beschrieben, ließ sich auch bei diesen Kontrolluntersuchungen Chromotropie der Grundsubstanz erkennen.

Der Kliniker wird zur Diagnostik eines dissezierenden Aneurysma der Aorta sämtliche oben angeführten Symptome berücksichtigen müssen, und dann wird es immer noch besonders ausgeprägter Krankheitsbilder bedürfen, um die seltenen Fälle diagnostizieren zu können. Die Differentialdiagnose hat vor allem Myokardinfarkte im EKG., apoplektische Insulte und Erkrankungen mit ähnlich verbreiteten Schmerzsymptomen auszuschalten (Ulcus ventriculi, Pankreatitis, Embolien u. a.).

Therapie und Prognose sind auf die Dauer ohne Aussicht.

Zusammenfassung.

Das pathologisch-anatomisch ausgeprägte, in der klinischen Symptomatologie viel beschriebene und sehr selten diagnostizierte Zustandsbild eines Aneurysma dissecans wird an Hand von 8 eigenen Beobachtungen (davon 6 aus dem Jahre 1952) hinsichtlich der Pathogenese und Diagnostik einer kritischen Untersuchung zugeführt. Der häufigste Sitz der Spaltruptur lag im ektatischen Anfangsteil der Aorta und reichte häufig bis weit zur Bauchaorta, bzw. in einem Fall bis zu den Beckenarterien. In einer Beobachtung sahen wir multiple, auch gleichzeitige Rupturen an den Beckenarterien. Im Zusammenhang mit dem Marfan-Syndrom wird einer der typischen und sehr seltenen Fälle beschrieben.

Histo-pathologisch und formal-pathogenetisch werden unterschiedliche Formen von Medionekrosen (Erdheim, Gsell, Cellina) geschildert und eingeteilt. Die kausale Pathogenese sehen wir in allgemeinen Stoffwechselstörungen der Aorta in höheren Lebensaltern bei Vorhandensein von atheromatösen Veränderungen in den Intimaschichten. Die gefundenen Blutdruckerhöhungen werden im Rahmen des klinischen Bildes besonders beachtet. Veränderungen der Vasa vasis und der Gefäßnerven konnten nicht mit Sicherheit ermittelt werden, und damit nicht auf direkte vegetative Einflüsse geschlossen werden.

Die klinischen Symptome zur Zeit der Ruptur und nach Ausbildung des Wandspaltes werden angeführt und differentialdiagnostische Schlüsse abgeleitet.

Auf die geringe Therapieaussicht und die auf Dauer aussichtslose Prognose wird hingewiesen.

Literatur.

Alslev, J., Ärztl. Wschr. **7**, 147 (1952). — **Ambromin, G. D., Schlichter, J. G.,** u. **Loloray, A. J. L.,** Arch. of Path. **46**, 380 (1948). — **Anderson, E. G.,** Amer. J. Obstetr. **57**, 793 (1949). — **Babes** u. **Minorescu,** Beitr. Path. **48**, 221 (1910). — **Baer, S.,** u. **Goldburgh, H.,** Amer. Heart J. **2** (1948) — **Benninghoff, A.,** Chirurg. **5**, 276 (1950). — **Bostroem, E.,** Dtsch. Arch. klin. Med. **42** (1888). — **Brouce Longue, R.,** J. med. science **26**, 1, 54 (1943). — **Busse, O.,** Virchows Arch. **188**, 440 (1906). — **Cellina, M.,** Virchows Arch. **270**, 65 (1931). — **Conston, A. S.,** Arch. of Path. **48**, 309

(1949). — **Dierke, F.,** Inaug.-Diss. Greifswald 1914. — **Erdheim, J.,** Virchows Arch. **278,** 454 (1929). Virchows Arch. **276,** 187 (1930). — **Fisher, B.,** u. **Salmons, J. A.,** Arch. of Path. **49,** 27 (1950). — **Gouley, B. A.,** u. **Anderson, E.,** Ann. Intern. Med. **14,** 978 (1940). — **Greenstein, J.,** S. afric. Med. J. **21,** 307 (1947). — **Gsell, O.,** Virchows Arch. **270,** 1 (1928). — **Geißler, W.,** P. I. Berlin, herausgegeb. von Orth. 1906, S. 282. — **Hammer, E.,** Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. **18,** 101 (1933). — **Hartog, H. A. Ph.,** u. **Groen, J.,** Med. Tschr. Geneesk. **20,** 1502 (1951). — **Holle, G.,** Virchows Arch. **310,** 160 (1943). Dtsch. Ges. Wes. 440 (1946). — **Hommerich, K. W.,** Virchows Arch. **322,** 282 (1952). — **Huebschmann, P.,** Ärztl. Forsch. **3,** 97 (1949). — **Kienböck, R.,** Fortschr. Röntgenstr. **44,** 211 (1931). — **Kirk, E.,** u. **Prätorius, E.,** Science (Lancester, Pa.) **111,** 334 (1950). — **Lapiane, R.,** Ann. Méd. **51,** 397 (1950). — **Laas, E.,** Hamburger Path.-Tagg. 23. 6. 1948. — **Löffler, W.,** Schweiz. Med. Wschr. 790 (1935). — **Masing, E.,** Klin. Wschr. 1031 (1936). — **Meyer, W. W.,** Virchows Arch. **316,** 268 (1949). — **McMillan, G. C.,** Arch. of Path. **49,** 63 (1950). — **Moriani, G.,** Virchows Arch. **202,** 283 (1910). — **Oppenheim, F.,** Münch. Med. Wschr. 1234 (1918). — **Pannhorst, R.,** Dtsch. Arch. Klin. Med. **175,** 115 (1933). — **Robertson** u. **Smith,** J. of Path. **60,** 43 (1948). — **Rokitansky, C.,** Handbuch d. spez. path. Anatomie, **1,** 600 (Wien 1844). — **Schede, Fr.,** Virchows Arch. **192,** 52 (1908). — **Schmidt, Erwin,** Inaug.-Diss., München 1911. — **Schreckenbach, G.,** Jahrb. d. Münch. Krankenanstalten **12** (1907). — **Schultz, A.,** Virchows Arch. **235,** 415 (1922). — **Shennan, T.,** u. **Harvey, P. J. H.,** Brit. Med. J. 1287 (1912). — **Schürmann, P.,** u. **McMahon,** Virchows Arch. **291,** 47 (1933). — **Sylvén, B.,** Acta chir. scand. (Schwed.) Suppl. **86,** 66 (1941). — **Tanaka,** Verh. japan. path. Ges. 1913, 3. Tag. — **Tobin, J. R., Bayh, E. B.,** u. **Humphreis, E. M.,** Arch. intern. Med. **80,** 475 (1947). — **Tschermak, A.,** Virchows Arch. **146,** 223 (1896). — **Uyeyama, H., Kondo, B.,** u. **Kamins, M.,** Amer. Heart J. **34,** 580 (1947). — **Warren,** u. **McQuown,** Amer. J. med. Sci. **215,** 209 (1948). — **Weismann, A. D.,** u. **Adams, R. D.,** Brain **67,** 69 (1944). — **Wiesel, J.,** Z. Heilk., Abt. path. Anat. 1905, 1906, 1907. Wien. Arch. inn. Med. **1,** 197 (1920).

(Aus der Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten, Halle/Saale. Direktor: Professor Dr. Eckert-Möbius.)

Unheilbare Frühkarzinome des Larynx.

Von **Harry Jakobi.**

Mit 8 Abbildungen im Text.

Zwei seltene Fälle von Larynx-Karzinom, die trotz rechtzeitiger Erkennung bei der üblichen Behandlung völlig therapieresistent blieben, geben Veranlassung zu dieser Veröffentlichung. Neben dem laryngologisch-klinischen Interesse, welches diese Fälle beanspruchen, sind sie darüber hinaus auch für die pathologische Anatomie bedeutsam, weil sie zwei wesentliche Fragen berühren. Erstens weisen sie erneut auf das bisher nur unbefriedigend gelöste Problem der Diagnose des Malignitätsgrades auf Grund des histologischen Bildes hin und zweitens wollen sie dem pathologischen Anatomen einen kleinen Beitrag zur Kenntnis des klinischen Verlaufes atypischer Fälle liefern, denn erst aus der Zusammenarbeit von Klinik und pathologischer Anatomie können bessere Erfolge in der heute so überaus wichtigen Geschwulsttherapie erzielt werden, wie es unter anderem Wätjen und Eckert-Möbius fordern.

Ein 57jähriger Fleischer wird im Oktober 1951 wegen Verdachtes auf Stimmbandtumor links überwiesen. Die Heiserkeit bestand 8 Wochen. Keine Gewichtsabnahme. Allgemeinbefinden sehr gut. Am linken Stimmband war in den vorderen zwei Dritteln ein flachhöckeriger Tumor sichtbar (Abb. 1). Die Beweglichkeit war beiderseits normal; keine Lymphknoten tastbar. Die Probeexzision ergab folgenden histologischen Befund: „... enthält einen einwandfreien, ziemlich unreifen Plattenepithelkrebs mit wenig Verhornungsneigung" (Prof. Wätjen) (Abb. 7). Klinisch handelt es sich um das Stadium I nach Frenckner-Oeser, bei welchem durch Schildknorpelfensterung und Radiumbestrahlung in fast 100% aller derartiger Fälle an unserer Klinik Heilungserfolge erzielt werden konnten (Jakobi). Die histologische Diagnose eines unreifen Krebses mit wenig Verhornungsneigung, die auf eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit des Tumors hinwies, ließ uns mit noch größerer Wahrscheinlichkeit einen sicheren Erfolg der Radiumbestrahlung

erwarten. Die Radiumplattung wurde mit einer Gesamtdosis von 1512 mgh bei Einlage einer 7 mg Radiumplatte abgeschlossen. Zunächst war auch eine deutliche Rückbildung des Tumors feststellbar, aber der Patient erschien 7 Monate lang nicht zu den Nachuntersuchungen, und als Ende August 1952 endlich eine Wiedervorstellung erfolgte, bestand eine höckerige Verdickung des linken Stimmbandes, vor allem im hinteren Drittel, die aber auch zum Taschenband links hinaufreichte (Abb. 2). In Autoskopie konnte jetzt auch eine subglottische Ausdehnung des Karzinoms festgestellt werden. Die Beweglichkeit der linken Seite war nur gering einge-



Abb. 1.[1]) Fall 1. Ca. des linken Stimmbandes vor der Radiumbestrahlung.



Abb. 2. Fall 1. Rezidiv am linken Stimm- und Taschenband. Vor der Hemilaryngektomie links.



Abb. 3. Fall 2. Ca. des rechten Stimmbandes. Vor der Radiumbestrahlung.

schränkt. Die histologische Diagnose lautete: „... ein infiltrierend wachsender Plattenepithelkrebs mit etwas mehr hervortretender Verhornungsneigung" (Prof. Wätjen).

Außerdem wurde am Hals links in Höhe des Zungenbeines ein taubeneigroßer, harter Lymphknoten getastet. Ebenso konnten unterhalb des Ringknorpels im Bereiche der Schilddrüse mehrere harte Knoten palpiert werden. Die völlig einseitige Ausdehnung des Karzinoms ergab die Indikation zur Hemilaryngektomie (September 1952). Nach Entfernung der verdächtigen Lymphknoten und Resektion des derb-knotigen Schilddrüsenmittellappens wurde die linke Kehlkopfseite exstirpiert. In dem taubeneigroßen Lymphknoten fand sich die Metastase eines verhornenden Plattenepithelkrebses. Die Schilddrüse zeigte keine Ca-Metastasen, nur eine Struma nodosa colloides partim adenomatosa et fibrosa (Dr. Reiß, Pathol.-anat. Institut der Universität Halle a. d. Saale). Glatter Heilungsverlauf.

5 Monate später (Februar 1953) wurde am oberen Trachealrand rechts eine erbsengroße, derbe Geschwulst sichtbar und ein derber, bohnengroßer Lymphknoten in derselben Höhe tastbar. Die Probeexzision ergab: „... ein Krebsrezidiv, jetzt in Gestalt eines medullären Plattenepithelkrebses ohne Verhornungsneigung" (Prof. Wätjen). Deshalb wurde sofort die Rest-Laryngektomie rechts ausgeführt. In dem Lymphknoten der rechten Seite fand sich eine Ca-Metastase. Nach Abheilung der postoperativen Entzündung begann eine intensive Röntgen-Tiefenbestrahlung. Täglich wurden 300 r Oberflächendosis bei 4 M. Amp., 170 KV; 0,5 Cu. und 2 Al. Filter, Fokusabstand 30 cm und Feldgröße 8 × 10 gegeben, wobei von 6 Feldern bestrahlt wurde. Die Bestrahlung war mit 7,800 r Gesamtdosis am 17. 4. 1953 abgeschlossen.

1) Die Abb. 1—3 sind nach Originalaquarellen des wissenschaftl. Ass. Dr. Ottlitz, HNO-Klinik, Halle a. d. Saale, angefertigt.

Bei der Entlassung am 2. 5. 1953 war am linken Kieferwinkel ein kleinapfelgroßer und am Tracheostoma ein kirschgroßer Lymphknoten (?) tastbar. Da ein weiter wachsendes Ca angenommen werden mußte, erfolgte erneute stationäre Aufnahme und Probeexzision, die „entzündliches Granulationsgewebe mit Plattenepithel-Ca!" (Prof. Wätjen) ergab (Abb. 4). Nunmehr begann nach dem völligen Versagen der chirurgischen und strahlentherapeutischen Methoden der Versuch einer biologischen Tumorbehandlung. Die tägliche Schlafbehandlung des Patienten währte 14—18 Stunden, wobei jeweils einleitend eine Kurzwellendurchflutung des Kopfes vorgenommen wurde. Dazu erhielt er als Parasympathomimeticum Eustigmin 3mal täglich 4 mg. Und schließlich wurde mit steigender Dosierung die Viprasid-Na. citricum-Injektionskur nach Gestewitz durchgeführt. In 7 Wochen wurden insgesamt 253 ccm Viprasid und etwa die gleiche Menge Na. citrat injiziert. Der Patient nahm 22 Pfund an Gewicht ab. Der Tumor wuchs beinahe zusehends, tief in die Trachea eindringend, den ganzen Hals beiderseits mit einem 14 cm breiten, derben, knotigen Kragen umgebend. Dabei stärkste Einengung des Hypopharynx und Ösophagus. Nur mit Mühe konnte die Atmung freigehalten werden (Abb. 5). Öfter sich wiederholende Blutungen und der starke Zerfall des Karzinoms beeinträchtigten das Allgemeinbefinden erheblich. Eine Arrosionsblutung der Vena jug. int. rechts ergab das letale Ende. Die histologische Tumordiagnose post sectionem lautete: „hochgradig unreifer, polymorphzelliger Plattenepithelkrebs mit ausgesprochenem infiltrierend-destruierendem Wachstum" (Prof. Wätjen). Fernmetastasen waren nicht zu finden.

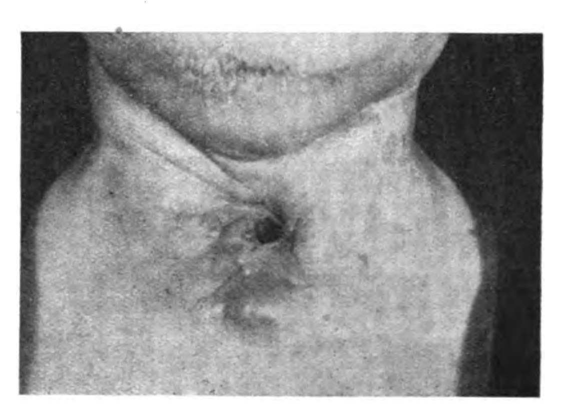


Abb. 4. Fall 1. Beginnendes Rezidiv nach Laryngektomie.

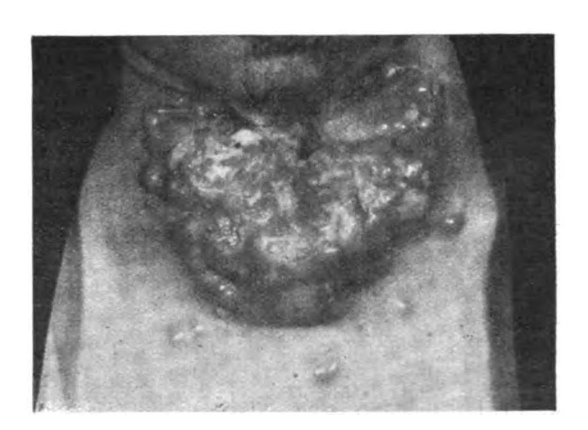


Abb. 5. Fall 1. 3 Monate später.

Der zweite Patient ist ein 59jähriger Rentner, der früher als Postbeamter tätig war. Nach 8wöchiger Heiserkeit stellte ein Facharzt außerhalb eine linsengroße Verdickung im vorderen Drittel des rechten Stimmbandes fest, die nach Abtragung als „eindeutiges verhornendes Plattenepithelkarzinom" (Prof. Eßbach, Pathol. Institut Magdeburg) diagnostiziert wurde. Der Tumor saß auch auf der Unterfläche des rechten Stimmbandes, so daß eine geringe subglottische Ausdehnung vorlag. Bei freier Beweglichkeit beider Seiten, fehlenden Lymphknoten und dem sehr geringen Befund, der einem beginnenden Stadium I nach Frenckner-Oeser entsprach (mit Neigung zur Entwicklung des zur Strahlenbehandlung ungeeigneten Stadiums III c) wurde, vor allem wegen des sehr günstigen Tumorsitzes an der vorderen Kommissur, die Radiumplattung nach Schildknorpelfensterung rechts vorgenommen (27. 7. 1952) (Abb. 3). Nach Entfernung der gesamten rechten Schildknorpelhälfte erfolgte die Bestrahlung mit einer 6 mg Radiumplatte. Gesamtdosis 1500 mgh. Da sich bei der Fensterung trübe Flüssigkeit aus dem Knorpel entleerte, wurde er rechts restlos entfernt. In eingehender feingeweblicher Untersuchung war im Knorpel kein Anhalt für Ca (Prof. Wätjen) zu finden. Eine Rückbildung des Tumors erfolgte nicht, sondern eine Ausdehnung über das rechte Stimmband von der vorderen Kommissur bis zum Processus vocalis und subglottisch. Deshalb wurde die Hemilaryngektomie rechts anschließend vorgenommen (23. 10. 1952). Lymphknoten waren nicht gefunden worden. Der Tumor wurde ausreichend weit (etwa 3/4 cm) im Gesunden umschnitten und exstirpiert.

4 Monate später (Februar 1953) wuchs im mittleren Drittel des linken Stimmbandes ein erbsengroßer Tumor, der bei dem Zustand nach Hemilaryngektomie rechts gut beobachtet werden konnte und bequem durch direkte Bestrahlung erreichbar war. Der histologische Befund lautete: „... verhornender Plattenepithelkrebs" (Prof. Wätjen). Zunächst erfolgte eine Radiumauflage mit einer 7-mg-Platte, wobei eine Gesamtmenge von 800 mgh erreicht wurde.

Anschließend wurde mit einem 4 cm Glastubus bei Hautabstand 23 cm und einem 8 × 10 Feld bei 30 cm Abstand sowie 4 M. Amp., 170 KV, 0,5 Cu. und 2 Al.-Filter von 3 Feldern aus bis zur Röntgengesamtdosis von 3900 r bestrahlt. Der Tumor war danach vollkommen verschwunden. 3 Monate später jedoch begann erneutes Wachstum an derselben Stelle, wobei das Ergebnis der feingeweblichen Untersuchung wieder: „... verhornender Plattenepithelkrebs" (Prof. Wätjen) war. Am 9. 6. 1953 wurde deshalb die restliche linke Seite des Kehlkopfes exstirpiert. Nach vollkommener Ausräumung aller suspekten Gewebsteile gelang es zunächst, plastisch den großen Defekt zu decken. Während der Nachbehandlung nekrotisierten die Hautlappen teilweise, es entstand eine breite, offene Hypopharynxwunde und bereits 6 Wochen post operationem bildeten sich am Hypopharynx wie am Tracheostoma neue Tumoransiedlungen, die wieder als „Rezidiv eines verhornenden Plattenepithelkrebses" (Prof. Wätjen) mikroskopisch verifiziert werden konnten.

Der Patient hat inzwischen auf eigenen Wunsch mit immer noch breitklaffender Hypopharynxwunde, mit Nasennährschlauch und üppig weiterwachsenden multiplen Ca-Herden im alten Operationsbereich und einer pflaumengroßen Lymphknotenmetastase am Kieferwinkel links die Klinik bei völlig infauster Prognose verlassen. Zu Hause ist er inzwischen ad exitum gekommen.

In beiden Fällen war 8 Wochen nach dem Auftreten des ersten Symptoms eines Stimmband-Karzinoms — der Heiserkeit — die Diagnose gestellt und die Behandlung begonnen worden. Die Ausdehnung der Tumoren, die dem prognostisch-günstigsten Frühstadium des inneren Larynx-Karzinoms entsprach (Stadium I nach Frenckner-Oeser), wobei zwei Drittel eines Stimmbandes tumorös verändert sein können, veranlaßten die in derartigen Fällen stets indizierte Verwendung der Bestrahlung vermittels einer Radiumplatte. Der Mißerfolg der schonendsten Tumorbehandlung zwang zu chirurgischem Vorgehen. Obwohl die Hemilaryngektomie einwandfrei im gesunden Gewebe ausgeführt werden konnte, machten bald post operationem erkennbare Rezidivierungen eine weitere Ausräumung erforderlich. Während der erste Patient mit der zweiten Operation und damit Totalexstirpation des Larynx einverstanden war, wünschte der zweite — etwas ängstliche Patient — erst einen Bestrahlungsversuch. Diesem Wunsche wurde auf Grund der günstigen Bedingungen für eine Kontaktbestrahlung stattgegeben. Der erneute Mißerfolg zwang im weiteren Verlauf auch hier zur Totalexstirpation. Dennoch wuchs bei beiden Patienten beinahe während jeder Behandlung der Tumor zusehends und unaufhaltsam weiter. Auch eine Behandlung nach Gestewitz konnte keine Änderung erzwingen.

Wo ist die Ursache für das außergewöhnliche Wachsen und die vollkommene Therapieresistenz dieser beiden Karzinome zu suchen, die nach der auf jahrzehntelanger Erfahrung aufgebauten erfolgreichen Indikationsstellung unserer Klinik behandelt worden sind, welche allen Kriterien heute gültiger Tumorbehandlung entspricht?

Aus den beiden berichteten Krankengeschichten ist deutlich der Wettlauf zwischen dem Wachstum des Malignoms und der Therapie zu entnehmen, wobei die Geschwulst siegreich blieb. Die aus funktionellen Gründen anfangs zurückhaltende und schonendere Behandlungsweise hat sich in über hundert anderen ähnlichen Fällen allein an unserer Klinik bewährt, so daß der Vorwurf ungenügender Radikalität nur bedingt erhoben werden könnte.

Da uns das klinische Erscheinungsbild der beiden Patienten im Anfangsstadium und auch nach dem Mißerfolg der ersten Radiumbestrahlung keine Veranlassung zur Annahme außergewöhnlicher Bösartigkeit, sondern nur einer erhöhten Strahlenresistenz bot, ist es notwendig, die histopathologische Diagnostik einer näheren Betrachtung zu unterziehen, ob es vielleicht doch möglich war, den hohen Malignitätsgrad aufzuzeigen und bereits primär eine radikaleres Vorgehen zu veranlassen.

Die nach dem klinischen Erscheinungsbild zur Zeit der ersten Untersuchungen (Abb. 1 und 3) zweckmäßige Radiumbestrahlung hatte durch die histopathologische Diagnose keine Einschränkung erfahren. Im Fall 1, bei welchem es sich zunächst um ein ziemlich unreifes Karzinom handelte, war wegen der bekannten hohen Strahlenempfindlichkeit der entdifferenzierten Krebse sogar ein besonders guter und sicherer Erfolg zu erwarten. Wenn der 2. Fall auch einen ausgereiften, verhornenden Plattenepithelkrebs zeigte, so kann daraus wohl auf eine relativ größere Strahlenresistenz geschlossen werden, doch verzichten wir deshalb nicht auf die am meisten schonende Radiumanwendung. Denn wir konnten an Hand von 64 ausreichend lange beobachteten Fällen nachweisen, daß auch

von den ausgereiften, verhornenden Karzinomen des Larynx ohne Rücksicht auf das Stadium nur etwa ein Viertel derselben Rezidive aufwies (Jakobi). Somit war in beiden Fällen die Radiumbestrahlung für die Frühkarzinome vollauf berechtigt. Die später aufgetretenen Rezidive zwangen zur Hemilaryngektomie, die wegen der völligen Einseitigkeit der Befunde indiziert war (Abb. 2). Dennoch stellte sich bald erneutes Krebswachstum ein, wobei besonders zu vermerken ist, daß es sich bei den neuen Tumorherden nicht um ein kontinuierliches Weiterwachsen am Rande der anderen Kehlkopfseite handelte, sondern daß einmal von der Stimmbandmitte und im 2. Fall von der Mitte der anderen Tracheaseite her das Rezidiv begann. Die daraufhin ausgeführten Totalexstirpationen erwiesen sich ebenfalls als nutzlos. Ebenso versagte jede Röntgentiefenbestrahlung.

Sind die klinischen Verläufe beider Fälle auch sehr ähnlich, so bieten sie histopathologisch doch wesentliche Unterschiede. Im 2. Fall handelte es sich stets um das gleiche mikroskopische Bild eines verhornenden, gut differenzierten, ausgereiften Plattenepithelkarzinoms (Abb. 6). Das infiltrative Wachstum, das hartnäckige Rezidivieren und die

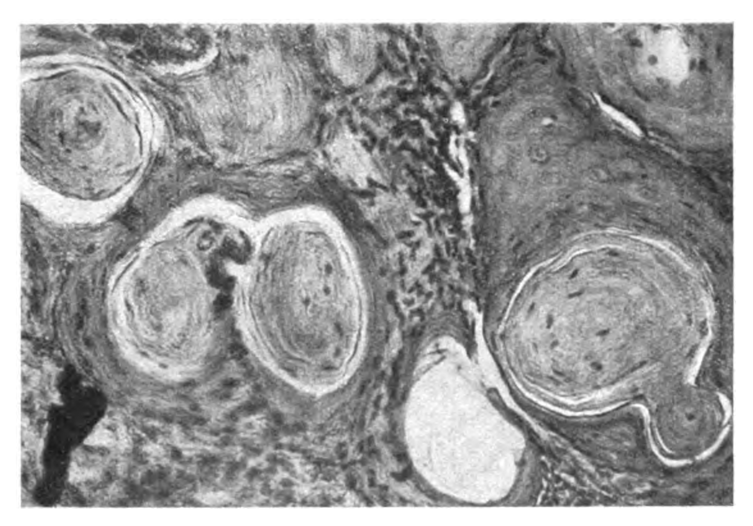


Abb. 6. Fall 2. Verhornendes Plattenepithel-Ca (200× vergrößert).

lymphogenen Nahmetastasen deuten auf die vermehrte Bösartigkeit hin. Vielleicht begünstigte die körperliche und vor allem seelische Abwehrschwäche des Patienten, die teilweise unser Handeln durch Ablehnen sofortiger Radikaloperationen ebenfalls beeinflußte, die unaufhaltsame Ausbreitung der Geschwulst und die allmähliche Vernichtung des Individuums. So wenig wie die Eingriffe und Operationen den Tumor beseitigen konnten, so wenig haben sie aber auch seine Struktur und Wachstumstendenz geändert. Eine Verschlimmerung im Sinne schnelleren Wachstums und vermehrter Anaplasie (v. Hansemann) konnte nicht beobachtet werden.

Ganz anders bei Fall 1. Aus dem mäßig unreifen Plattenepithel-Ca mit wenig Verhornungsneigung (Abb. 7) entwickelte sich ein medullärer Krebs ohne Verhornung und schließlich ein hochgradig unreifes polymorphzelliges Ca (Abb. 8).

Mit der Wandlung im mikroskopischen Bilde vom mäßig bösartigen, ruhigen Aufbau zu den Anzeichen stärkster Ca-Verwilderung mit völliger Entdifferenzierung und höchster Polymorphie, ging auch die klinische Änderung vor sich. Aus dem zunächst langsam und mäßig wachsenden Krebs entwickelte sich ein ungeheuer beschleunigtes und ausgedehntes Tumorwachstum, welches neben dem ständigen Rezidivieren eine starke kontinuierliche und lymphogene Ausbreitung aufwies. In diesem Falle könnte schon eher eine Steigerung der Malignität durch die vorgenommenen chirurgischen und strahlentherapeutischen Behandlungen in Erwägung zu ziehen sein.

Die nach von Hansemann in den Metastasen verstärkte Anaplasie konnte nicht bestätigt werden, da gerade die Lymphknotenmetastase ein gut differenziertes verhornendes Plattenepithel-Ca zeigte.

In letzter Zeit wird, aufbauend auf den Gedankengängen von Hansemarns, der die Begriffe Anaplasie und Differenzierung eingeführt hat, in verstärktem Maße die Frage der Prognose maligner Geschwülste auf Grund der histopathologischen Befunde erörtert

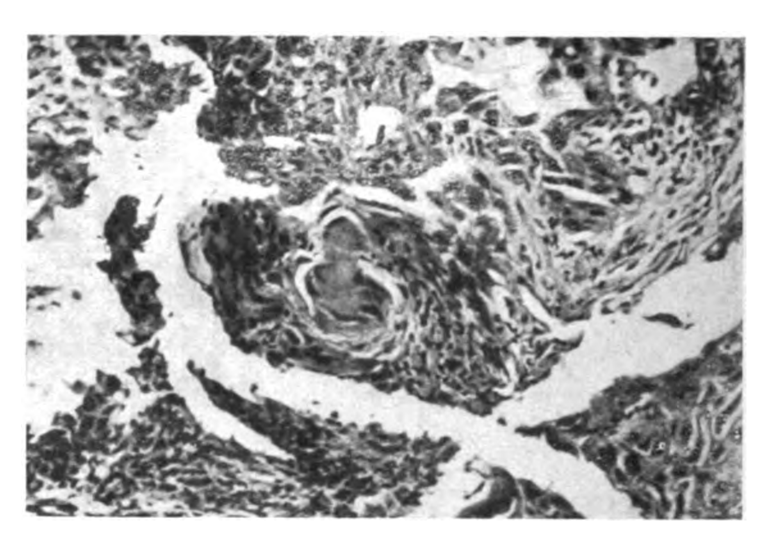


Abb. 7. Fall 1. Plattenepithelkrebs mit mäßiger Verhornungsneigung. (200× vergrößert.)

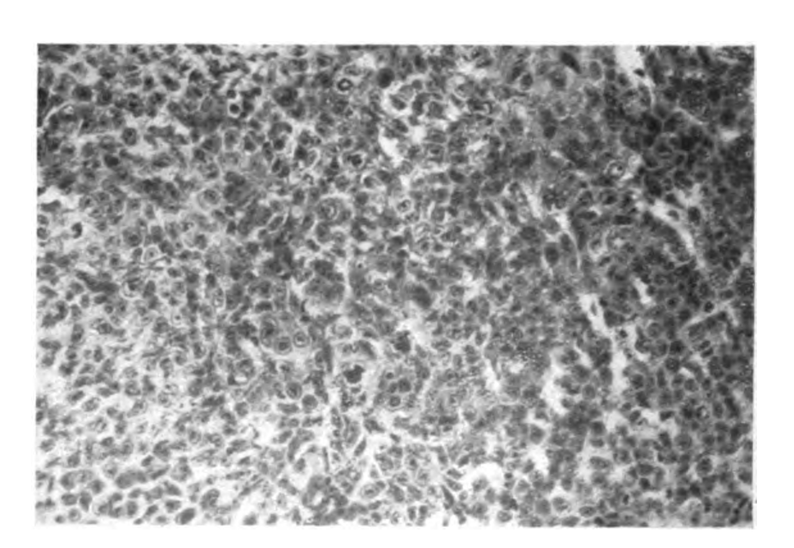


Abb. 8. Fall 1. Hochgradig unreifer polymorphzelliger Plattenepithelkrebs. (200× vergrößert.)

(K. H. Bauer, Rößle, Walther u. a.). In Amerika haben McCarty und Broders das „histological grading" entwickelt. Es werden vier Malignitätsgrade unterschieden, die durch das Verhältnis differenzierter und undifferenzierter Zellen in der Geschwulst errechnet werden. Aber auch viele andere aus den Zellen und dem Aufbau der Tumoren ersichtliche Einzelheiten werden von den verschiedenen Autoren zur Prognostik auf Grund des histologischen Befundes benutzt. Im allgemeinen gilt der Grundsatz, daß die Tumoren mit der höchsten Entdifferenzierung die bösartigsten sind. Trotzdem muß betont werden,

daß aus dem mikroskopischen Bild allein keine Prognose für den Einzelfall abgeleitet werden kann, weil klinische Anhaltspunkte wie Lokalisation, Ausdehnung der Geschwulst, Konstitution und Allgemeinzustand des Patienten sowie andere Faktoren ebenfalls wichtig für die Beurteilung sind. Eher läßt sich schon für verschiedene Krebsformen eine „Gruppenprognose" stellen, wie es auch Haagensen und Walther ausführen. Der „Malignitätsindex" von Walther, der aus der Formel $M = \frac{C + 2l + 10h}{100}$ berechnet wird, wobei C die kontinuierliche Ausbreitung, l die lymphogene Streuung und h die hämatogene Aussaat bedeutet, ergibt für die Larynx-Karzinome, bei welchen Fernmetastasen zu den allergrößten Seltenheiten gehören, immer nur verhältnismäßig niedrige Werte.

Unter den Kehlkopfkrebsen gelten die reifen, differenzierten, verhornenden Plattenepithel-Karzinome als relativ gutartig, während alle unreifen, entdifferenzierten, nicht verhornenden und papillären Krebse als um so bösartiger anzusehen sind, je weniger Reifezeichen in ihnen festgestellt werden können.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß aus dieser kasuistischen Betrachtung kein Schluß über den Wert der Malignitätsdiagnostik aus dem histologischen Bild zu ziehen ist. Beide Karzinome haben trotz des verschiedenen Aufbaues beinahe die gleiche erhöhte Bösartigkeit gezeigt, wie sie in ähnlichen rechtzeitig erkannten Larynx-Krebsfällen sehr selten zu beobachten ist. Klinisch-praktisch bleibt auf Grund der beiden Krankengeschichten festzuhalten, daß ein Versagen einer sonst ausreichenden Methode bei guter und vorsichtiger Indikationsstellung an vermehrte Malignität des Tumors denken lassen soll, was die Veranlassung zu möglichst radikalem weiteren Vorgehen ist. Auch in unseren beiden Fällen hätte nach dem schnellen postradiologischen Weiterwachsen der Tumoren eine sofortige Totalexstirpation an Stelle der Hemilaryngektomie vielleicht ein besseres Ergebnis erzielen lassen.

Literatur.

Bauer, Das Krebsproblem. Springer-Verlag (1949). — **Broders,** zit. nach Walther, Z. f. Krebsforschg **48,** 468 (1939). — **Blümlein,** Arch. f. Ohren- usw. Hlkde. **159,** 198 (1951). — **McCarty,** zit. nach Walther, Z. f. Krebsforschg **48,** 468 (1939). — **Eckert-Möbius,** Diskussionsbemerkung Dtsch. Gesundh.Wesen **4,** 1344 (1949). — **Frenckner,** Zbl. Hals- usw. Heilk. **32,** 155 (1939); **35,** 491 (1942). — **Gestewitz,** Nach Voträgen auf der Tagung der Berliner HNO-Ärzte (April 1953) und der Med.-wissensch. Ges. f. HNO in Halle (April 1953). — **Haagensen,** zit. n. Walther, Z. f. Krebsforschg **48,** 468 (1939). — **v. Hansemann,** Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Hirschwald, Berlin 1893. — Ders., Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Hirschwald, Berlin 1902. — **Jakobi,** HNO-Beihefte **2,** 349 (1951). — **Öser,** Strahlenther. **73,** 361 (1943). — **Rößle,** Dtsch. Med. Wschr. **75,** 7 (1950). — **Walther,** Z. f. Krebsforschg **48,** 468 (1939). — **Wätjen,** Vortrag, ref. in Dtsch. Gesundh.wesen **4,** 1344 (1949).

(Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Lübeck.
Leiter: Prosektor Dr. med. habil. E. Jeckeln.)

Über infiltrierende atypische Epithelwucherungen der Bronchien bei Masern.

Von **E. Jeckeln.**

Mit 4 Abbildungen im Text.

Atypische Wuchsformen des Epithels sind eine Erscheinung, welche die Aufmerksamkeit des Untersuchers stets von neuem wachruft. Bei den heute üblichen zytologischen Methoden kommt ihnen erhöhte Bedeutung zu. Ein besonders lehrreiches Gebiet solcher Epithelwucherungen sind schon immer die Luftwege. Ein neuer Beitrag zur Frage der atypischen Epithelwucherungen der Bronchien, und zwar ihrer infiltrierend wachsenden Form, scheint mir schon aus dem Grunde ihrer Krebsähnlichkeit zeitgemäß. Hierauf haben frühere Untersucher (Friedländer, Wätjen) zwar schon hingewiesen, doch fand



ich die Wucherungen einige Male in einer Weise und in einem Umfang ausgebildet, daß es mir nötig erschien, ihren Entstehungsbedingungen und ihrem weiteren vermutlichen Schicksal nachzugehen. Bei Masern treten diese Veränderungen ja sehr früh, gewissermaßen akut, auf und unterscheiden sich damit von all den vielfältigen Beobachtungen bei chronischen Reizzuständen. Hierdurch treten manche Bedingungen klarer hervor.

Die Erforschung der Veränderungen der Lungen bei Masernpneumonie ist in einer Reihe zum Teil vorzüglicher Arbeiten aus dem letzten Viertel des vergangenen Jahrhunderts und dem ersten des jetzigen zum Abschluß gebracht worden (Bartels 1861, Kromayer 1889, Köster 1897, Steinhaus 1901, Jochmann und Moltrecht 1904, Hart 1904, Mc Kenzie 1907, Hecht 1910, Ribbert 1913, Wätjen 1913, Feyrter 1925). Die vorliegende Mitteilung soll sich somit nicht mit der Masernpneumonie als solcher befassen, sondern greift lediglich die Besonderheit der hierbei an den Bronchien auftretenden Epithelwucherungen auf. Untersucht man das vorliegende Schrifttum hierüber, so ergibt sich die Feststellung, daß der Befund atypischer Epithelwucherungen an den Bronchien nach Grad und Ausdehnung sehr wechselnd wiedergegeben wird. Prüft man die Angaben, so kommt man dazu, daß bisweilen zwei verschiedene Erscheinungsformen nicht immer scharf getrennt wurden. Ich meine die kubischen Umwandlungen des Alveolarepithels einerseits und die sogenannten plattenepithelialen Metaplasien der Bronchien und Bronchiolen andererseits. Auch in der grundlegenden Arbeit von Friedländer 1876 scheint mir diese Trennung nicht überall durchgeführt zu sein. Er berichtet in dem Kapitel über atypische Epithelwucherungen, die sich in den Lungen von Kaninchen fanden, denen die Nn. recurrentes durchschnitten worden waren, über Epithelwucherungen der Bronchialwand und ihrer Umgebung, die er als vom Bronchialepithel ausgehend ansieht. Ähnliche Bildungen werden auch bei menschlichen Lungen beschrieben. Aus der Beschreibung gewinne ich aber den Eindruck, daß wenigstens zum Teil die drüsenähnlichen Wucherungen des Alveolarepithels gemeint sind, die wir heute als „Kollapsepithel" bezeichnen. Kromayer hat denn auch, schon 1889, Friedländer widersprochen und dargetan, daß die erwähnten Epithelwucherungen vom Alveolarepithel herrühren, und spätere Autoren (z. B. Hecht) sind ihm hierin gefolgt. Es ist aber sicher, daß Friedländer auch Epithelwucherungen in der Bronchialwand selbst beschrieben und schematisch abgebildet hat, und zwar an Stellen, wo weder Schleimdrüsen als Grundlage in Frage kamen, noch Wucherungen in Lymphgefäßen angenommen werden durften. Er hat auch, wenngleich nur in einzelnen Fällen, ihren Zusammenhang mit dem Bronchialepithel festgestellt. Somit betont Wätjen sicher mit Recht, daß, wenn vielleicht auch in ihrer Häufigkeit überschätzt, Friedländer vom Bronchialepithel ausgehende Wucherungen gesehen und erkannt hat, und zwar auch solche, die über die Bronchialwand hinaus in die umgebenden Alveolen eingedrungen waren. Diese zweite Form, wenn ich so sagen darf, der Friedländerschen Wucherungen, ist diejenige, die bei Masernlungen besondere Beachtung verdient.

Bei den nur geringen histologischen Untersuchungen von Bartels finden atypische Epithelwucherungen keine Erwähnung; auch Kromayer schreibt nichts über sie, sondern nur über solche, die er vom Alveolarepithel herleitet. Köster erwähnt sie ebenfalls nicht. Steinhaus bildet einen peribronchialen interstitiellen produktiven Herd mit einem kleinen zentralen Bronchus ab, von dem er sagt: „Die Mitte wird gebildet von einem Bronchiolus, der zumeist durchaus intaktes Epithel hat." Seine Abb. 5 läßt aber klar erkennen, daß der Bronchiolus nicht von normalem, einschichtigem Flimmerepithel, sondern von einem geschichteten Epithel ausgekleidet wird, das man als eine Art Übergangsepithel ansprechen muß. — Jochmann und Moltrecht erwähnen nichts von atypischen Epithelwucherungen. Als erster hat wohl Hart ausführlich die bei Masern vorkommenden plattenepithelialen Metaplasien der Bronchien abgehandelt: seine Beobachtungen betrafen stets nur Wucherungen innerhalb des Bronchus. Mc Kenzie hat sich dann in einer umfassenden Arbeit mit der Epithelmetaplasie bei Bronchopneumonie befaßt und erwähnt unter 43 Fällen von Bronchopneumonie vier, in denen an Stelle des einfachen Zylinderepithels deutliches geschichtetes Plattenepithel mit Verhornung und Keratohyalinbildung in Bronchien auftrat. In zwei von diesen Beobachtungen handelte es sich um kleine Kinder mit frischen Masern, bei einem weiteren einjährigen Kind werden Masern vor 10 Monaten angegeben, und bei einem 11 Monate alten Knaben berichtet die Vorgeschichte nur über „Husten". In allen vier Fällen fand er in den Bronchien verschiedener Größenordnung ausgesprochene Plattenepithelmetaplasien der Schleimhaut, und zwar in ganz bestimmten Bezirken, die durch eine lebhafte Zellneubildung in der Matrix der geschädigten Schleimhaut gekennzeichnet waren. Mc Kenzie macht die wichtige Feststellung, daß nicht allein chronisch-entzündliche Vorgänge, sondern auch akut verlaufende Entzündungsprozesse in den Lungen zu Metaplasien führen können. — Aus der Arbeit von Hecht, der sich, auch experimentell, besonders mit der Frage der Riesenzellenpneumonie befaßt hat, darf erwähnt werden, daß auch er in Abb. 1 einer Masernpneumonie einen Bronchus mit Auskleidung durch ein vielschichtiges Epithel wiedergibt und in Abb. 15 „Zellzapfen" abbildet, die, in einer Kaninchenlunge nach intratrachealer Kupfersulfatinjektion entstanden, sehr an infiltrativ gewachsene plattenepithelähnliche Wucherungen erinnern.

Nicht übergangen werden kann in diesem kurzen Rückblick die vortreffliche Handbuchdarstellung der atypischen Epithelwucherungen durch Ribbert aus dem Jahre 1913. Hier werden

mit großer Klarheit die atypischen Epithelwucherungen der Bronchien, wie sie besonders bei Masern vorkommen, von den Alveolarzellwucherungen geschieden und beide Formen meisterlich bildlich dargestellt. Hier finde ich auch die erste ausdrückliche Erwähnung einer Überschreitung des eigentlichen Schleimhautbezirkes durch solche Wucherungen in die Ausführungsgänge der Schleimdrüsen hinein.

Der Erste, der eindeutig plattenepitheliale Metaplasien bei Masern feststellte, von denen aus ein an krebsige Wucherungen erinnerndes Wachstum in das Alveolargewebe hinein erfolgte, war Wätjen im Jahre 1913. Er hat auch klar den Gedanken ausgesprochen, daß es sich um ein Wachstum durch die Bronchialwand hindurch handeln könnte und die erste eindeutige Abbildung solcher epithelialer Sprossungen unter Nachweis ihres Zusammenhanges mit dem Bronchialepithel gegeben. Das in Abb. 1 wiedergegebene Mikrophoto ähnelt ungewollt ganz auffallend der Zeichnung in Wätjens Arbeit.

Schließlich sind die Befunde Feyrters zu erwähnen, der bei Untersuchung zahlreicher Masernlungen häufig plattenepitheliale Umwandlungen sah, am ausgesprochensten in den kleineren Bronchialzweigen und in den Bronchiolen, zuweilen aber besonders hochgradig in den größeren Bronchialzweigen. Die Membrana propria fand er stets zart unter ihnen hinziehend. — Anhangsweise erwähne ich, daß mein damaliger Mitarbeiter Gahrmann 25 tödlich verlaufende Masernerkrankungen aus den Jahren 1945—1946 untersucht und dabei in neun Fällen ein atypisches regeneratorisches Bronchialepithel gefunden hat. Aber nirgends zeigte dieses ein Wachstum, das über die Grenzen der eigentlichen Epithelschicht hinausging.

Dieser kurze historische Abriß möge zeigen, daß zwar atypische Wucherungen des Bronchialepithels bei Masern altbekannt sind, daß aber diese Wucherungen bisher nur ganz selten über die Bronchialwand hinausgehend, infiltrativ wachsend, beschrieben wurden. Um so mehr war ich verwundert, innerhalb ziemlich kurzer Zeit in den Lungen von drei an Masernpneumonien verstorbenen Kindern Verhältnisse zu finden, die solche Wucherungen in großem Ausmaße zeigten. Die Beobachtungen stammen aus den Jahren 1951—1953 und betreffen die Kinder Brigitte H., 5½ Jahre (Sekt.-Nr. 487/51), Rainer K., 6½ Jahre (Sekt.-Nr. 7/52) und Karla D., 9 Monate (Sekt.-Nr. 167/53). Die beiden ersten Kinder starben am 10. bzw. 16. Tag nach Ausbruch des Masernexanthems an ausgedehnten Lungenentzündungsherden, das 3. Kind 6 Wochen nach einer Masernerkrankung mit anschließenden wiederholten Schüben von Lungenentzündung. Nur bei dem Kinde Rainer K. war dem Tode eine Krankenhausbehandlung von 10 Tagen vorangegangen, da sich fortschreitende Extremitätennekrosen entwickelten; die beiden anderen Kinder starben schon kurz nach der Krankenhausaufnahme. Es erscheint mir erläßlich, die bei der Autopsie und den mikroskopischen Untersuchungen erhobenen Befunde vollständig anzuführen, zumal sich aus ihnen — abgesehen von den Epithelwucherungen — nichts Neues ergibt. Die wohlbekannten und vielfältigen Bilder der Masernpneumonie fanden sich in allen drei Fällen.

Was nun das Auftreten einer atypischen plattenepithelähnlichen Auskleidung der Bronchien betrifft, so gelang es kaum, einen mittleren oder kleineren Bronchus und Bronchiolus zu finden, in welchem diese Veränderungen nicht vorhanden waren; einschränkend ist nur hinzuzufügen, soweit man überhaupt noch Epithel sehen konnte. Sehr häufig war nämlich, wie das bekannt ist, von der Bronchialwand kaum noch ein normaler Bestandteil erhalten, sondern sie war durch einen Saum von Granulationsgewebe ersetzt, der die ganz unregelmäßig weite Lichtung umgab. In meinem zweiten und dritten Fall, besonders vorgeschritten in dem letzten, bestanden Bilder einer Bronchiolitis obliterans mit wechselnd weit vorgeschrittener Organisation von Exsudatpfröpfen der Bronchiolen. In anderen Abschnitten waren die Lichtungen eitergefüllt oder auch leer. Ich kann nicht unerwähnt lassen, daß bei dem Kinde, das vor 6 Wochen Masern durchgemacht hatte, um endobronchial liegende pflanzliche Fremdkörper bereits Riesenzellensäume zu sehen waren. Bei diesen um aspirierte Massen entstandenen Reaktionen schienen mir Bronchialepithelien nicht unbeteiligt zu sein.

Die Veränderungen stärkeren Wanduntergangs betrafen vor allem die feineren Verzweigungen, während die größeren Äste noch leidlich erhaltene Wandschichten zeigten. Hier war gewöhnlich ein zusammenhängender Belag mit einem mehrschichtigen atypischen Plattenepithel vorhanden, wobei es sich zeigte, daß dieses manchmal in kleinen Zapfen durch auseinandergedrängte Muscularisbündel in die Tiefe eingedrungen war. Ungleich großartiger stellte sich aber dieser Vorgang in den peripheren Bronchialabschnitten dar:

Hier bildete das Epithel teils flache, bandartige Auskleidungen der Lichtung, teils recht kompakte Lager eines zum Teil stark atypischen, mehrschichtigen Plattenepithels. Stellenweise hatten sich epitheliale Säume auf die in Organisation begriffenen, der Wand nur zum Teil ansitzenden Exsudatpfröpfe umgeschlagen. Dieses Epithel brach nun aus der Bronchialwand in einem Umfang aus, der mich in Erstaunen versetzte. Fast in jedem Gesichtsfeld der zahlreichen untersuchten Schnitte war erkennbar, wie es die Wand des ursprünglichen Bronchialringes, die jetzt freilich nur noch aus einigen Muscularisresten oder Bruchstücken elastischer Fasern erkannt werden konnte, durchwuchert hatte und in anliegende Alveolen in Zapfen und Nestern hineinreichte. Die Ausbreitung der von



Abb. 1. Sekt.-Nr. 487/51. Kleiner Bronchus mit fast völliger Wandzerstörung und Einwuchern des atypischen Epithels in das angrenzende Gewebe. 109fach.

einem kleinen Bronchus bzw. Bronchiolus ausgehenden Wucherungen konnte sehr erheblich sein; es war leicht festzustellen, daß ein solchermaßen in der Umgebung eines Bronchus liegender infiltrierter Bezirk einen Durchmesser von 1 mm und mehr erreicht hatte. Der Einwand, den ich mir selbst machte, daß die Wucherungen über die Bronchioli respiratorii, also gewissermaßen deszendierend, in das Lungengewebe gelangt sein könnten, ist leicht dadurch zu widerlegen, daß die Durchwachsung der Bronchialwand und die kontinuierliche Fortsetzung solcher Wucherungen in die umgebenden Bronchien vielfach klar zu erkennen war; zudem waren die plattenepithelialen Infiltrate auch in Bläschenabschnitten vorhanden, die gar nicht zum Ausbreitungsgebiet des inmitten liegenden Bronchialästchens gehören konnten. Wo das atypische Epithel in fibringefüllte Alveolen gelangt war, hatte es den Faserstoff durchaus nach Art einer Organisation durchwachsen; ferner konnte man

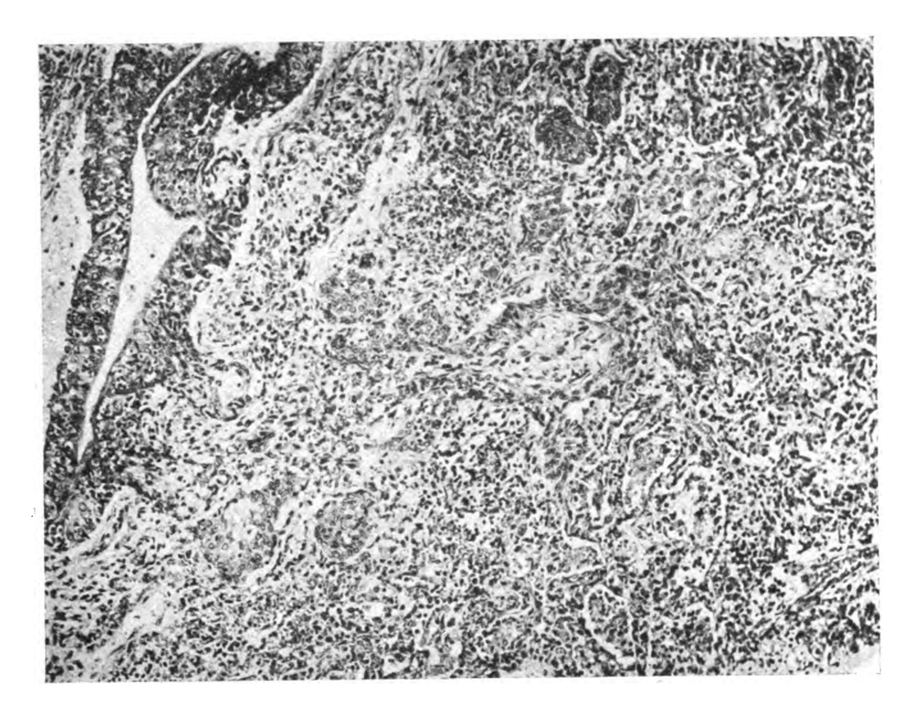


Abb. 2. Sekt.-Nr. 487/51. Mittlerer Bronchus mit Wandzerstörung, Plattenepithelmetaplasie und Einwachsen des Epithels in die Umgebung. 109fach.

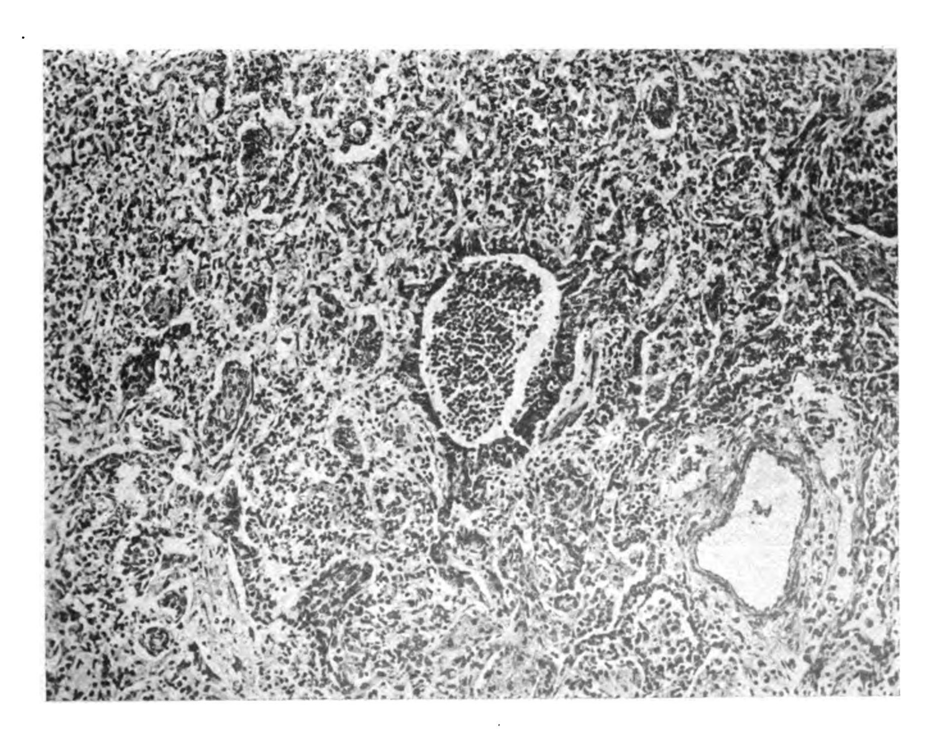


Abb. 3. Sekt.-Nr. 487/51. Bronchiolus mit atypischem Epithel und kontinuierlichem Wuchern desselben in die weitere Umgebung. 109fach.

gelegentlich schön sehen, wie es sich durch Cohnsche Poren von einer Alveole in die andere geschoben hatte. Sehr schwer zu entscheiden ist die Frage, ob die Wucherungen sich nur auf die Alveolenlichtungen beschränkt hatten oder über Alveolarwandungen hinaus reichten. Nach der Größe mancher Zellhaufen möchte ich das letztere annehmen, ohne damit zu behaupten, daß das Epithel destruktiv gewachsen sei. Sind doch infolge der schweren, zum Teil sogar nekrotisierenden Pneumonie an sich schon Störungen des Gewebszusammenhanges vorhanden. Andererseits ist die Erkennbarkeit der Struktureinzelheiten durch die stets vorhandene alveoläre und interstitielle Entzündung erschwert.

Um keine Zweifel darüber aufkommen zu lassen, daß es sich bei den Wucherungen, die ich meine, nicht um verkannte Alveolarzellwucherungen handelt, betone ich, daß sie sich von diesen durchaus eindeutig unterscheiden. Sie bilden keine Zellbänder, sondern solide Haufen von Plattenepithelcharakter; Kerngröße und -färbbarkeit können erheblich schwanken, die Kernkörperchen sind nicht selten auffallend groß, Mitosen kommen

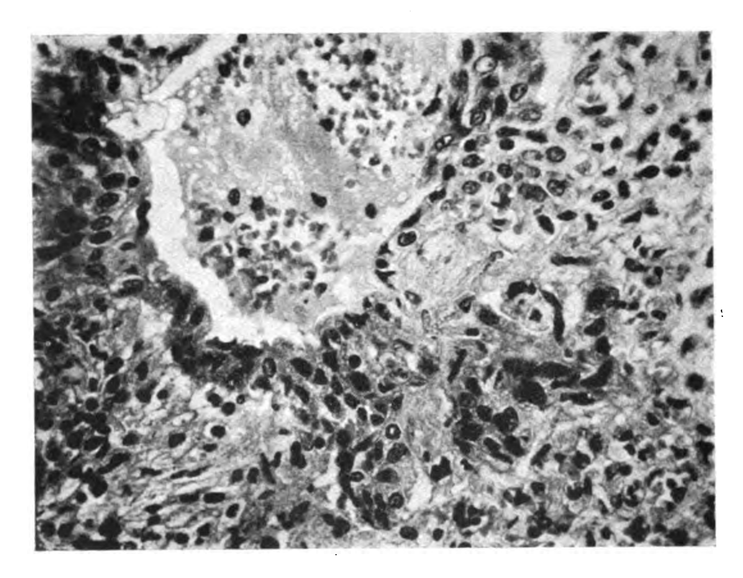


Abb. 4. Sekt.-Nr. 7/52. Völlige Wandzerstörung eines kleinen Bronchus. Hochgradig atypisches, infiltrativ wucherndes Plattenepithel. 320fach.

vor. Bei der Größe der Infiltrationsbezirke nimmt es nicht wunder, daß man an manchen Stellen des Lungengewebes auf kleine Herde atypischer plattenepithelialer Infiltration trifft, in deren Mitte kein Bronchus zu sein scheint. Es handelt sich dann meist um tangentiale Anschnitte aus der Umgebung des Bronchus, von dem aus die Wucherungen erfolgt sind. Manchmal ist auch der die Wucherungen entsendende Bronchus in der gerade vorliegenden Schnitthöhe so stark verändert, daß man ihn nicht mehr erkennen kann. Seine Epithelauskleidung kann völlig fehlen, und erst in Serienschnitten erkennt man ihn wieder.

Ich habe mich bemüht, Veränderungen festzustellen, die auf etwaige Rückbildung solcher Wucherungen hindeuten. Bei dem letzten Kinde waren ja, 6 Wochen nach der Erkrankung, Rückbildungsvorgänge am ehesten zu erwarten. Bei der Auskleidung der Bronchien konnte man deutlich eine Differenzierung des vielfach noch mehrschichtigen Epithels in Richtung des Zylinderepithels feststellen. Bei den in dem Lungengewebe liegenden Epithelnestern fielen bisweilen Vakuolisierung und Auflösung einzelner Kerne auf, auch zeigte sich eine auffallend dichte Leukozytendurchsetzung in vielen aufgelockert erscheinenden Zellhaufen. Da aber in diesen Abschnitten frische eitrig-pneumonische Prozesse abliefen, möchte ich in der Deutung der Befunde als Zeichen spontaner Rückbildung vorsichtig sein, zumal an anderen Stellen die Wucherungen sich von den Befunden bei den nur kurze Zeit kranken Kindern im Aussehen nicht unterschieden.

Fasse ich das Besondere der geschilderten Beobachtungen zusammen, so sind bei Kindern, die 10 Tage bis 6 Wochen nach Beginn eines Masernexanthems starben, verbreitete atypische plattenepitheliale Wucherungen des Epithels mittlerer und kleinerer Bronchien und der Bronchiolen festgestellt worden, welche die Wand durchbrochen hatten und infiltrierend in das umgebende Lungengewebe vorgedrungen waren. Bei einem solchen Wachstum ist eine Destruktion der Bronchialwand (und vielleicht auch des umgebenden Gewebes) klar; um aber nicht mißverstanden zu werden, betone ich, daß ich den epithelialen Wucherungen selbst keinen destruktiven Charakter zuspreche, sondern in den überall sehr schweren Störungen des Gewebszusammenhanges, die unmittelbar mit dem Entzündungsvorgang zusammenhängen, den eigentlichen destruktiven Vorgang erblicke. Es ist also Wätjen durchaus zuzustimmen, wenn er annimmt, daß die Zerstörung der Muskel- und elastischen Elemente dem in Wucherung geratenen Bronchialepithel keinen wesentlichen Widerstand mehr in den Weg legen kann.

Damit komme ich zu dem Punkt, der mir für die Betrachtung der geschilderten Veränderungen von besonderer Bedeutung zu sein scheint, nämlich zu den Bedingungen, die derartige Wucherungen gestatten. Es lag nahe, nach Beschreibungen zu suchen, die bei anderen Lungenschädigungen als bei Masernerkrankungen über ähnliche oder gleichartige Wucherungen berichten. Die nicht sehr große Ausbeute scheint mir recht lehrreich zu sein.

Schmidtmann erwähnt plattenepitheliale Metaplasien bei ihren Grippeuntersuchungen, wobei sie besonders die Befunde bei einem 31jährigen, an Grippepneumonie verstorbenen Manne hervorhebt. In der Umgebung einiger größerer Bronchien fanden sich in den Lungenalveolen Ausfüllungen mit atypischem Plattenepithel. Die Verfasserin leitet diese Wucherungen vom Bronchialepithel her und zieht den Schluß, „daß diese Epithelzapfen vom Bronchus in die vom Epithel entblößten Alveolen eingewandert sind". Von einer Durchwachsung der Bronchialwände wird nichts gesagt, und ich glaube, die Schlußfolgerung Schmidtmanns so verstehen zu müssen, daß das atypisch wuchernde Bronchialepithel gewissermaßen deszendierend in das zugehörige Aufzweigungsgebiet gelangt sei. Falls die angeführte Äußerung wirklich so gemeint ist, müßte man Zweifel an dieser Auffassung schon deshalb haben, weil die in der Umgebung größerer Bronchien liegenden Alveolen gar nicht zu ihrem Aufzweigungsgebiet gehören. Ich vermute also, unterstützt durch die beigegebene Abbildung, daß es sich auch im Falle Schmidtmanns um infiltrativ gewuchertes, also durch die Bronchialwand hindurch gewachsenes atypisches Bronchialepithel handelt. Ich werde in dieser Annahme weiter bestärkt durch einen der Grippe- wie der Masernerkrankung gemeinsamen Vorgang: Schwerste Schleimhautschädigung, Störungen des Gewebszusammenhanges in den tiefer gelegenen Bronchialwandschichten und Änderungen des Epithelcharakters. Schmidtmann erwähnt in diesem Zusammenhang, daß Fritzsche bei Grippe karzinomähnliche, zapfenartige Wucherungen in die Alveolen hinein beobachtet und Askanazy plattenepitheliale Metaplasien an den Bronchien wie in Alveolen beschrieben habe.

Laas stellte in der Sitzung der Vereinigung der pathologischen Anatomen Groß-Hamburgs am 10. 11. 1950 von einem 63jährigen Manne stammende Plattenepithelmetaplasien des Bronchialepithels am Rande eines Lungeninfarktes vor, zum Teil wie bei Wundheilung aussprossend und offenbar als Folge des Infarktes entstanden. In der Diskussion konnte ich eine ganz gleichartige Beobachtung vorweisen. Bei einem 16jährigen Jungen war eine Lungenteilresektion wegen chronischer Lungeneiterung mit Pleuraempyem durchgeführt worden. Hier fanden sich am Rande eines nicht ganz frischen Lungeninfarktes sehr ausgedehnte atypische plattenepitheliale Wucherungen in einer Zone entzündlich veränderten Lungengewebes, während solche in allen anderen untersuchten Lungenteilen fehlten (E. 3591/50). Der Befund war derartig, daß ich beim ersten Anblick krebsige Veränderungen vor mir zu haben glaubte, eine Meinung freilich, die ich bald auf Grund der ausschließlich im Nekrosesaum multipel auftretenden, nachweislich mit atypischem Bronchialepithel in Zusammenhang stehenden und ganz ohne Stromabildung wuchernden Nester aufgeben mußte. Diese sprossen, wie Laas treffend gesagt hat, wie bei Wundheilung aus, und zwar war dies besonders deutlich an dem fibrinreichen Saum der Nekrose erkennbar, wo sich die gleichen Bilder einer Art epithelialer Fibrinorganisation zeigten, wie ich sie oben bei den Masernlungen erwähnt habe.

Die Beobachtungen von Laas und mir scheinen mir dem Verständnis für das Zustandekommen solcher Wucherungen dienlich zu sein. Voraussetzung für eine infiltrierende atypische Epithelwucherung ist wohl in jedem Fall eine Entstehung atypischer Epithelformationen an der Schleimhautoberfläche. Der Grund, warum das Epithel andere Wuchsformen als ursprünglich zeigt („Metaplasie"), ist nicht ohne weiteres erkennbar. Wätjen hat auf die Änderung der Ernährungsbedingungen für das Epithel durch die interstitielle Entzündung der Bronchialwand hingewiesen. Andere haben den Einfluß des eitrigen Inhaltes in den Bronchien dafür angeschuldigt. Dieser soll durch sein Verweilen in den

erweiterten Bronchien eine Schutzwucherung des Epithels hervorrufen, um die schädlichen Reize auf die Schleimhaut abzuhalten. Mc Kenzie, der diesen Gedanken betont, sieht aber in dem Vorgang der Epithelmetaplasie nur den höchsten Grad der Reaktionsfähigkeit der Schleimhaut und hebt hervor, daß in den Bezirken der Epithelumwandlung stets auch eine besondere Reaktionshöhe der mesenchymalen Anteile festzustellen sei. In der meisterlichen Darstellung Ribberts findet dieser Gedanke eine besonders klare Prägung: „Maßgebend für diese gesamte Metamorphose ist die primäre Änderung des bindegewebigen Bodens, der in seinem entzündlich erscheinenden Zustand mit dem Zylinderepithel keinen funktionellen Zusammenhang aufrechterhalten konnte, wohl aber ausreichte für die Existenz eines geschichteten, weniger hoch differenzierten Plattenepithels.“ Hier wird also klar der Gedanke des gestörten funktionellen Zusammenhanges zwischen Epithel und Bindegewebe, somit der Störung einer organischen Einheit, ausgesprochen und als das Primäre für die in der Folgezeit in den Vordergrund tretenden Epithelveränderungen die Alteration des Bindegewebsbodens angesehen. Diese Konzeption ist die Grundlage für das Verständnis des infiltrativ wachsenden Epithels. Das infiltrative Epithelwachstum beruht auf der Steigerung jener Dissoziationsstörung des organisch Differenzierten, und auch hier liegt, wie ich glaube, die wesentliche Ursache in der gesteigerten Zerstörung des ursprünglichen Gewebszusammenhanges. Die zweite Bedingung ruht in der durch die entzündlichen Vorgänge erhöhten Fähigkeit des Mesenchyms zu einer neuen Zusammenarbeit mit dem Epithel. Gewiß, das atypische Epithel hat, worauf besonders Feyrter hinwies, die Fähigkeit, sich aktiv fortzubewegen, wie sich das besonders schön beim Umschlagen der Epithellinien auf die bronchiolitischen Organisationspfröpfe erkennen läßt. Die Fortbewegung über die ursprüngliche Grenze der Schleimhaut geschieht aber überall nur da, wo einmal die Bronchialwand aufgelöst ist, und zwar bis zum vollständigen Schwund ihrer spezifischen Elemente, und wo sich weiterhin ein in Wucherung begriffenes Bindegewebe entwickelt hat. Ohne Bindegewebe kann Epithel nur begrenzt wachsen; immer ist das Bestreben nach Bildung einer neuen organähnlichen oder organoiden Einheit festzustellen. So sind, wie ich glaube, die Befunde an Infarkträndern ein besonders deutliches Beispiel für die Neigung des Organismus zu organoider Gestaltung, mag diese auch nicht dem ursprünglichen Bauplan entsprechen.

Ich muß also aus meinen Beobachtungen schließen, daß es im Bronchialgewebe, vor allem jugendlicher Individuen, einen Vorgang gibt, der in folgenden Phasen verläuft: Schwere Störung des Gewebszusammenhanges bzw. Gewebsuntergang, zunächst in der Schleimhaut, dann auch in den tieferen Schichten, Aktivierung des Mesenchyms, Auftreten von atypischen Epithelwucherungen, zunächst und häufig ausschließlich im Schleimhautbereich, bei besonders tiefreichender Dissoziation des Gefüges auch in Form infiltrativ wachsenden Epithels. Der Vorgang ist durchaus akuter oder subakuter Natur und nicht ohne weiteres gleichzusetzen mit Epithelwucherungen bei chronischen Entzündungen. — Weiterhin ist nach vielfältigen Sektionserfahrungen zu vermuten, daß die entstandenen Neubildungen weitgehend rückbildungsfähig sind; insbesondere dürfte das für die Wucherungen bei Masern gelten. Von den zurückbleibenden Bronchialwandschäden mit ihren bekannten schweren Folgen spreche ich hier nicht. — Diesen Gedankengang fand ich in einer Arbeit von Garschin und Schabad aus dem Jahre 1936 experimentell bestätigt.

Die genannten Forscher injizierten 0,1—1,0 ccm, meistens 0,25—0,3 ccm einer 10proz. Formalinlösung Kaninchen durch einen Zwischenrippenraum in die Lunge. Es entstand ein Nekroseherd, um den sich eine entzündliche Zone entwickelte, und zwar begannen schon am 2. bis 4. Tage reparatorische Prozesse, indem nach Art der Organisation eines Blutergusses Granulationsgewebe in das nekrotische Zentrum einwuchs. Gegen den 13. bis 15. Tag war der ganze Bezirk von einem noch zellreichen faserigen Bindegewebe ersetzt, das später zu derbem Narbengewebe wurde. Das Epithel ging in den geschädigten Bezirken nicht überall zugrunde; oft blieb nur die tiefste Epithelschicht erhalten. Schon am 2. bis 4. Tag wurden regeneratorische Vorgänge beobachtet: In den geschädigten Bronchien war stellenweise eine Auskleidung durch undifferenzierte Epithelzellen zu sehen, welche in 1—2 Reihen lagen; später wurde das Epithel mehrschichtig und machte in der Folge alle Differenzierungsstadien bis zu gewöhnlichem Flimmerepithel durch. In einer Anzahl von Versuchen wurde auch ein infiltratives Wachstum des Epithels in die Tiefe des angrenzenden Gewebes hinein beobachtet unter Ausbildung von ausgesprochen atypischen Wucherungen; diese waren am 6. bis 8. Tage besonders deutlich aus-

gebildet. Sie durchsetzten stellenweise sehr dicht die entzündliche Zone, und zwar nur diese, soweit sie Granulationscharakter hatte. Die Abbildungen 2 und 3 der Autoren zeigen die Veränderungen am 8. Tage; sie gleichen vollkommen den von mir bei Masern beobachteten Bildern. — In den späteren Narbenherden war nichts mehr von diesen Wucherungen vorhanden; entweder waren sie epithelfrei oder sie enthielten kleine Zysten und Gänge, welche mit Bronchialepithel in verschiedenen Differenzierungsstadien ausgekleidet waren. Zwischen dem 20. und 23. Tag waren nur noch kleine Narben auffindbar, in denen Gruppen von Zystchen zu sehen waren, die mit zylindrischem Flimmerepithel ausgekleidet waren. — Die Autoren formulieren die Beziehung zwischen mesenchymalen und epithelialen Prozessen wie folgt: „Das entzündliche infiltrative Epithelwachstum und das Wachstum der Mesenchymzellen fallen zeitlich zusammen. Beim Stillstand der proliferativen Prozesse im Bindegewebe hört auch das infiltrierende Epithelwachstum auf.“ — Wurde Teer statt Formalin injiziert, so ergaben sich die gleichen Abläufe; sie blieben jedoch monatelang bestehen. Dieser Unterschied wird durch die Eigenschaft des Formalins erklärt, in den Körpergeweben bald in Verbindungen umgewandelt zu werden, welche leicht ausgeschieden werden können, während der Teer als toxischer Fremdkörper sehr lange in den Geweben liegen bleibt. In beiden Fällen dauert aber das Epithelwachstum so lange wie die Entzündung besteht. Trotz weiteren Vorhandenseins des die Entzündung erzeugenden Reizmittels Teer hört auch hier zu einem gewissen Zeitpunkt das Epithelwachstum auf, weil die Entzündung abklingt. — Der Charakter der Epithelwucherungen war in den Teerversuchen der gleiche wie in den Formalinversuchen.

In einer Arbeit von Nicole fand ich eine Darstellung atypischer Epithelwucherungen bei einem Kaninchen, auch in Abbildungen, die sehr an meine Masernbefunde erinnern. Das Tier mußte 6 Wochen lang β-Naphthylamin atmen und hatte zweimal eine Injektion von embryonaler Lungengewebsaufschwemmung in die Lendengegend erhalten. Tod nach 114 Tagen. Ich erwähne diesen Befund, weil ein so erfahrener Beurteiler wie Askanazy, dem die Präparate vorlagen, über die Krebsähnlichkeit einiger Stellen erstaunt war. Hier handelt es sich freilich um chronische Abläufe, und auf diese will ich hier nicht näher eingehen. Das Beispiel zeigt aber die Schwierigkeiten, vom morphologischen Standpunkt den Charakter solcher Epithelwucherungen einzuschätzen. Ich darf in diesem Zusammenhang noch Niskanen (1949) anführen, der auf Grund umfangreicher humanpathologischer Studien und tierexperimenteller Untersuchungen zu dem Schluß kommt, daß den krebsigen Metaplasien des Bronchialepithels kein spezifisch-morphologischer Charakter außer infiltrativem und destruktivem Wachstum nachzuweisen sei.

Damit gerate ich in Gefahr, bei dieser Untersuchung über das atypische Epithelwachstum der Bronchien bei Masern Fragen der Krebsentstehung zu berühren, und das war nicht meine Absicht. Vielleicht darf ich aber doch zum Schluß in diesem Zusammenhang auf den Gedanken zurückkommen, daß gerade das Studium der schnell eintretenden atypischen Epithelwucherungen der Bronchien bei Masern und ihr hier näher betrachtetes infiltratives Wachstum die innigen Beziehungen zwischen Zerstörung des organischen, auf höchste Zweckmäßigkeit gerichteten Baues und einem organoiden, unvollkommenen und vielleicht nur begrenzt zweckmäßigen Neuaufbau erkennen ließ. Auch das Karzinom ist eine organoide Neubildung. Wo die Grenze zwischen metaplastischem und krebsigem Wachstum liegt, können wir an Gewebsschnitten meist aus der Erfahrung heraus einigermaßen sicher sagen, doch sind wir nicht imstande, die Voraussetzungen zu erfassen, unter denen sich das aggressiv-destruktive vom reparatorisch-regeneratorischen Organoid trennt. Hier wie dort steht das Epithel im Vordergrund der Wahrnehmungen, der Versuche und der Diagnostik. Das Verhalten des Mesenchyms verdient die gleiche Beachtung.

Literatur.

Bartels, Virchows Arch. **21,** 65 u. 129 (1861). — **Feyrter, Fr.,** Virchows Arch. **255,** 753 (1925). — **Friedländer, C.,** Virchows Arch. **68,** 325 (1876). — **Gahrmann, R.,** Über die Besonderheiten der Masernpneumonie. Inaug.-Diss. Hamburg 1949. — **Garschin** u. **Schabad,** Z. Krebsforschg **43,** 137 (1936). — **Hart, C.,** Dtsch. Arch. klin. Med. **39,** 108 (1904). — **Hecht, V.,** Beitr. path. Anat. **48,** 263 (1910). — **Jochmann, G.,** u. **Moltrecht,** Beitr. path. Anat. **36,** 340 (1904). — **Mc Kenzie, M. B.,** Virchows Arch. **190,** 350 (1907). — **Köster,** Dtsch. med. Wschr. **1898,** Vereinsbeil. II, S. 8. — **Kromayer, E.,** Virchows Arch. **117,** 452 (1889). — **Laas, E.,** Zbl. Path. **87,** 194 (1951). — **Nicole, R.,** Z. Krebsforschg **43,** 173 (1936). — **Niskanen, K. O.,** Observations on metaplasia on the bronchial epithelium and its relation to carcinoma of the lung. Acta path. et microbiol. Scand., Suppl. 80, Helsinki 1949. — **Ribbert, H.,** Handb. d. allg. Path. u. path. Anat. d. Kindesalters **2,** 503 (1913). — **Schmidtmann, M.,** Virchows Arch. **228,** 44 (1920). — **Steinhaus, F.,** Beitr. path. Anat. **29,** 524 (1901). — **Wätjen, J.,** Virchows Arch. **214,** 340 (1913).

(Aus dem Rudolf-Virchow-Haus, dem Pathologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin. — Charité-Krankenhaus.
Direktor: Prof. Dr. L. H. Kettler.)

Kongenitale Toxoplasmose und Erythroblastose.

Von **Louis-Heinz Kettler.**

Mit 2 Abbildungen im Text.

Das klinische Bild und die autoptischen Befunde der menschlichen Toxoplasmose sind uns in den letzten Jahren auch in Deutschland zunächst nach Kenntnisnahme der ausländischen (besonders amerikanischen) Literatur, bald aber auch durch eigene Beobachtungen (Jeckeln, Krücke, Noetzel, Piekarski und v. Törne, Reiß und Verron, Riebe, Schorn, v. Törne u. a.) hinreichend vertraut geworden. Die Mehrzahl aller veröffentlichten Fälle betrifft dabei die kongenitale Form mit ihrem fast spezifischen Befall von Gehirn, Rückenmark und Augen (Schoeps), so daß eine kasuistische Bereicherung dieses Gebietes nicht mehr als vordringliche Aufgabe gelten dürfte.

Um so mehr scheint mir die Art und die Häufigkeit der Beteiligung der viszeralen Organe bei der Toxoplasmose einer weiteren Klärung zu bedürfen. Eine ganze Reihe von Untersuchern verzichtet leider auf die Bekanntgabe anderer als zentralnervöser pathologischer Befunde (Jeckeln; Lelong, Rossier, Alison, Le Tan Vinh, Desmonts, Boulard und Ribierre; Riebe; Wallgren; Werthemann; Wieck, zum Teil auch Wolf, Cowen und Paige), sei es, daß ihnen kein entsprechendes Material zur Verfügung stand, sei es, daß sie die vorliegenden Veränderungen nicht als wesentlich eingeschätzt haben. Einige weitere bisher veröffentlichte Fälle wurden nach wenig einheitlichen Gesichtspunkten bearbeitet, wobei vielfach allein der (bekanntlich oft sehr schwierige) Erregernachweis das Hauptanliegen der Untersucher darstellte, wenig eindrucksvolle morphologische Befunde aber nur kurz protokolliert, jedoch kaum kritisch erörtert wurden.

Doch müßte es jedem aufmerksamen Beobachter auffallen, daß bei der kongenitalen Form der Toxoplasmose die Befunde in den viszeralen Organen nicht einheitlicher Natur sind: Neben zweifellos spezifischen Strukturen, wie sie übrigens außer beim Säugling (Bamatter; Kean und Grocott; Lelong, Le Tan Vinh, Desmonts und Dupré-Bouteloup; Pratt-Thomas und Cannon; Thalhammer; v. Törne) viel eher beim Erwachsenen (Bengtsson; Gard und Magnusson, Guimarâes; Pinkerton und Henderson, Pinkerton und Weinman) oder bei Tieren (Christiansen und Siim, Fankhauser, Langham und Sholl; Ratcliffe und Worth; Vivell und Buhn; Walzberg u. a.) vorkommen, muß dem Befunde einer über den Geburtstermin hinaus verlängerten und oft über Leber und Milz hinausgreifenden extramedullären Blutbildung erhöhte Beachtung geschenkt werden. Ich werde mich bemühen zu erweisen, daß sich diese Bilder gar nicht allzu selten bis zu einer typischen Erythroblastose steigern. Durch Kombination letzterer mit spezifischen Veränderungen können in verschiedenen Organen komplizierte, gelegentlich fehlgedeutete Bilder entstehen.

Zwei innerhalb Jahresfrist von mir beobachtete Fälle bieten willkommene Gelegenheit, diesen Fragenkomplex einer kritischen Überprüfung zu unterziehen.



Im ersten Falle (Christiane Kn.) handelt es sich um eine Frühgeburt, die im Alter von 5 Wochen in die Universitätskinderklinik der Charité, Berlin[1]), wegen Nichtgedeihens eingeliefert wurde. Die 25jährige Mutter hatte 1½ Jahre zuvor einen Abort durchgemacht. In ihrem Haushalt war früher ein Hund, anschließend eine Katze. Sabin-Feldman-Test der Mutter 1 : 512 positiv (Robert-Koch-Institut, Berlin), beim Kinde mehrfach negativ. Die klinischen Symptome ließen an eine generalisierte Toxoplasmose denken: Hydrozephalus bei klaffenden Nähten und vorgewölbter Fontanelle (Schädelumfang 35,7 cm); enzephalographisch höchstgradige Erweiterung des gesamten Ventrikelsystems mit auffallend wabiger Struktur des Ventrikelinhalts (ein Befund, auf den übrigens auch Winsser aufmerksam macht). Intrazerebrale Verkalkungen. Im Liquor Zell- (255/3) und sehr starke Eiweißvermehrung (474,68 mg%); Pandy ++++; deutliche Xanthochromie; Bilirubin 1,3 mg%. — Beiderseits starke Konjunktivitis. Im linken Auge ganz erhebliche Glaskörpertrübungen; Fundus nicht zu übersehen. Im rechten Auge geringere Trübungen; anscheinend größere ältere und frische Netzhautherde. — Schwere Anämie (2,23 Mill. Erythrozyten, 38% Hämoglobin); 6 Normoblasten, 2 Makroblasten, 164‰ Retikulozyten (statt maximal 25—30‰). — Erhebliche Hepatosplenomegalie. — Deutlicher Ikterus (bei Aufnahme 4,5 mg%, später 0,8 mg%, Diazo direkt negativ). — Während des Klinikaufenthaltes wiederholt flüchtige Exantheme, ferner eine vor allem röntgenologisch diagnostizierte interstitielle Pneumonie. — Reaktionen auf Syphilis negativ. Serologisch Mutter und Kind einschließlich der Rh-Untergruppen absolut identisch (BMND, keine Antikörper). Das Kind verstarb am 23. 3. 1953 um 16,30 Uhr im Alter von 9 Wochen.

Bei der am 24. 3. 1953 (8,15 Uhr) vorgenommenen Sektion (Sekt.-Nr. 261/1953, Dr. Coutelle) fand sich die Leiche des Kindes in hochgradig reduziertem Ernährungszustand vor. Körpergewicht 2170 g, Länge 47,5 cm. Allgemeine Anämie. Die klinische Diagnose einer Toxoplasmose wurde durch die Befunde an Hirn, Rückenmark und Augen bestätigt: Hydrocephalus internus mit besonders mächtiger Erweiterung der Seitenventrikel. Hirnsubstanz hier nur 3 mm dick. Als Inhalt reichlich zitronengelber Liquor mit beigemischten gallertig-glasigen Gerinnseln von eiklar-ähnlicher Konsistenz. Das mag den eigenartig wabigen enzephalographischen Befund erklären! Im Bereich des Ependyms und Plexus kleinere und größere, zum Teil hämorrhagische, zum Teil weißliche Nekrosen. Innenflächen der Großhirnblasen glatt, deutlich gelb, an manchen Stellen mehr intensiv zitronengelb. In Umgebung des stärkstens erweiterten Foramen Monroi Hirnsubstanz bröckelig bis breiig, schmutzig graugrünlich. Stammganglien sehr derb, auf dem Schnitt bis linsengroße Zysten und breite Nekrosen, auch Verkalkungen. Vom Aquädukt aus führt nach links eine Einschmelzungshöhle. Im Kleinhirnwurm einzelne herdförmige Erweichungen. Vereinzelte subpiale Blutungen besonders an der Unterseite des linken Stirnlappens und unterhalb des linken Okzipitalpols.

Bei der histologischen Untersuchung lassen sich alle schon mehrfach im Schrifttum ausführlich beschriebenen Veränderungen nachweisen: Pia gelegentlich isoliert entzündet (Eosinophile, Plasmazellen, Rundzellen), oft auch durch Übergreifen Ausbildung einer schwersten Meningoenzephalitis. Gleichschwere entzündliche und zum Teil nekrotisierende Veränderungen an der Innenseite des Hydrozephalus. Dort herdförmige pseudomembranartige Fibrinabscheidungen. Entzündung teils produktiv in Form deutlicher Makrogliaknötchen, stellenweise aber auch durch eine mehr lockere, fischzugartige Anordnung progressiv veränderter Glia gekennzeichnet. In den tieferen Hirnabschnitten mehr aus Mikroglia aufgebaute Granulome. Andernorts deutliche perivaskuläre Infiltrate mit vorwiegend eosinophilen Leukozyten und Plasmazellen. Auffälliges Ödem der Adventitia. Vielfach fett- und pigmentführende Hortegaglia; besonders am Rande verkalkender Nekrosen Wälle von Fettkörnchenzellen. Wechselnd Blutungen und starkes Ödem. Vielfach Übergang der hochgradig akuten Entzündung in frische Nekrose. Hier noch kernlose Makroglialeichen, aber auch viele Kernfragmente und fibrinoide Abscheidungen. Oft feinstkörniger bis grobklumpiger Kalk abgelagert. Plexus herdförmig zellig infiltriert (mit Vorwiegen von Eosinophilen). In manchen pigmentführenden Zellen ab und zu größere Vakuolen. In verschiedenen Abschnitten inmitten akut entzündlicher Veränderungen der Hirnsubstanz mit Sicherheit frei liegende Toxoplasmen in größerer Zahl nachweisbar; außerdem mehrere Terminalkolonien (früher sogenannte Pseudozysten, Croß). — Im Bereich der Stammganglien ebenfalls schwerste entzündliche Veränderungen ähnlicher Natur wie im Großhirn. Gefäßwände mehrfach völlig konzentrisch verkalkt. Vom Aquädukt ausgehende Einschmelzungshöhle; in der Nachbarschaft viele typische Granulome. Über dem Kleinhirn umschriebene relativ geringfügige chronische Meningitis, zum Teil mit Verlötung von Pia und Kleinhirnsubstanz in Form einer Meningoenzephalitis.

Auch das makroskopisch relativ wenig veränderte Rückenmark histologisch schwerstens erkrankt: Neben Mikroglia-Granulomen mit Bevorzugung der weißen Substanz reichlich perivaskuläre Infiltrate aus Eosinophilen und Plasmazellen. Einzelne Russelsche Körperchen. Toxoplasmen teils frei, teils in Terminalkolonien reichlich nachweisbar.

Beide Augen wurden aus äußeren Gründen in situ halbiert und nur jeweils die rückwärtige Hälfte mitsamt dem Optikus untersucht. Rechtes Auge makroskopisch unverändert. Linkes Auge scheint etwas kleiner, seine Sklera etwas dicker; linker Augenbecher mit einem großen

1) Die Überlassung der Krankengeschichte verdanke ich Herrn Prof. Dr. Dost.



Blutgerinnsel angefüllt. — Histologisch links schwerste frischere und ältere Veränderungen: Retina überall von der Chorioidea abgelöst, zusammengeschnurrt. Zwischen beiden Häuten teils sehr eiweißreiche zellfreie Flüssigkeit, teils reichlich Blut. Retina in großen Abschnitten nekrotisch; daneben deutlich Kalk eingelagert. Pigmentepithelschicht der Retina stellenweise rosenkranz- bzw. guirlandenartig aufgelockert. Im Bereich frischer Entzündungsherde reichlich Fettkörnchenzellen sowie pigmentführende Makrophagen, letztere nur wenig Melanin, dagegen massenhaft Eisen enthaltend (stärkstens positive Turnbullreaktion). Neben diesen frischen entzündlichen und nekrotischen Herden auch ältere Granulationen mit reichlich kollagenen Fasern. Optikus völlig atrophisch, seine Scheiden verdickt, ödematös, nur stellenweise zellig infiltriert. Hier keine Toxoplasmen. — Im rechten Auge entgegen dem makroskopisch negativen Befund doch recht erhebliche, wenn auch gegenüber dem linken wesentlich geringere Veränderungen. Mehrere größere Entzündungsherde besonders am Innenrande der Chorioidea (reichlich Plasmazellen, Eosinophile und Makrophagen). Veränderungen stellenweise noch recht akut und exsudativ; Chorioidalgefäße stark hyperämisch. Überall Retina von der Chorioidea

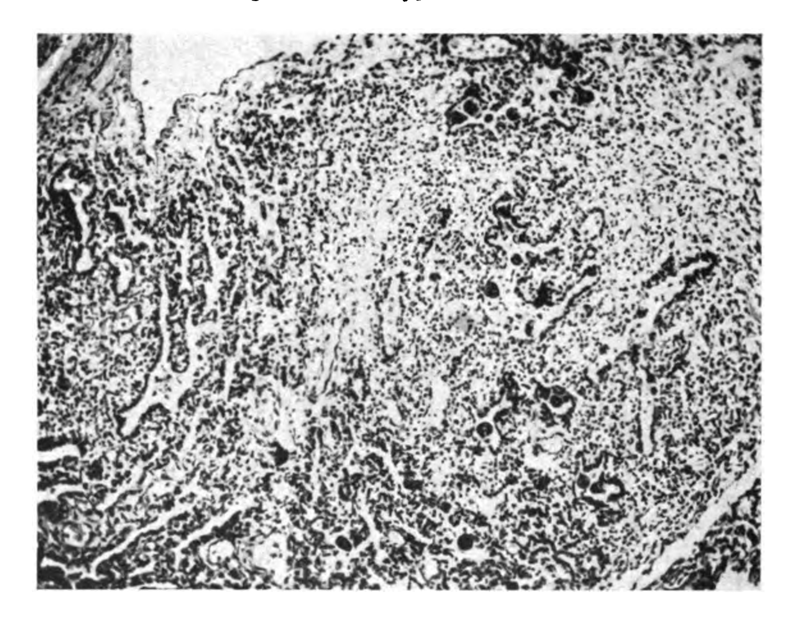


Abb. 1. Interstitielle Pneumonie mit zahlreichen Riesenzellen und Unterentwicklung der Alveolen (Fall 1).

durch ein eiweißreiches Exsudat abgedrängt. Auch in den inneren Retinaschichten frischere entzündliche und ältere granulierende Veränderungen. Pigmentzellen im allgemeinen gut erhalten, nur herdförmig zerstört; hier Pigmentphagozytose. Auch rechts Optikusatrophie, starkes Ödem der Optikusscheiden. — Schleimig-eitrige Otitis media beiderseits.

Bei Sektion der Brust- und Bauchorgane makroskopisch nur wenige Besonderheiten. Thymus auffallend klein (1,5 g). Lungen berühren einander in der Mittellinie, lufthaltig, auf dem Schnitt von blasser rosa Farbe. Sie fühlen sich jedoch etwas körnig an und scheinen im ganzen eigenartig verfestigt zu sein. Lymphknoten des Lungenabflußgebietes unauffällig. Starke Vergrößerung der dunkelroten Milz (40 g) sowie der dunkelbraunen bis olivgrünen Leber (135 g). Beide von fester Konsistenz. Leber von geringem Blutgehalt, auf dem Schnitt bräunlich gefärbt. Keine Herdbildungen. Gallengänge durchgängig.

Um so interessanter ist das histologische Untersuchungsergebnis der viszeralen Organe. In den Lungen wird die klinische Diagnose einer interstitiellen Pneumonie bestätigt. Normales lufthaltiges Gewebe überwiegt allerdings die quantitativ nur unbedeutenden entzündlichen Bezirke. Vielfach stärkere zellige Infiltrierung der Interstitien zwischen gut entfalteten Alveolen sowie im peribronchialen Gewebe. Ausgedehntere interstitielle Pneumonie bevorzugt in mehreren subpleuralen Bezirken (s. Abb. 1). In der Umgebung Atelektasen. Im Bereich der pneumonischen Herde Alveolen nur wenig ausgebildet; es liegt also eine gewisse Hemmung in der Entwicklung vor, ähnlich der interstitiellen Pneumonie bei Lues congenita. Die spärlichen Alveolen von kubischem Epithel ausgekleidet; drüsenartiger Eindruck! Interstitium erheblich verbreitert und nicht nur mit gewucherten Fibrozyten, sondern auch mit zahlreichen Exsudatzellen angefüllt: Plasmazellen, einzelne Eosinophile, Lymphozyten und Histiozyten.

Einen auffallenden, seltenen Befund bieten zahlreiche Riesenzellen von eigenartiger, mir in den Lungen bisher noch nie aufgefallener Gestalt. Sie sind sehr groß (Durchmesser etwa 40μ)

und haben eine teils rundiche, teils ovale, teils bohnenförmige Gestalt. Ihr Kern ist meist groß und enthält einen unverhältnismäßig umfangreichen dunkel gefärbten Einschluß, welcher sich bei Hämalaun-Eosin-Färbung dunkelblau, bei van Gieson gelbbräunlich, in der Goldner-Färbung rötlich-dunkelbräunlich darstellt und eine positive Feulgenreaktion gibt. Zellplasma auffallend fein- bis grobvakuolig, vielfach auch schollig. Diese Granula ebenfalls feulgen-positiv. In den Vakuolen mehrfach rundliche Einschlüsse. Sichere Parasitenstrukturen nicht nachweisbar. Vielfach anthrakotisches Pigment in diesen Zellen. Sie liegen meist inmitten der Alveolarlichtungen, werden aber auch innerhalb der interstitiellen Infiltrate angetroffen. In seltenen Fällen phagozytieren sie kleinere Zellen (Abb. 2), deren Natur nicht mehr hinreichend sicher feststellbar ist. Die Abkunft der Riesenzellen von Kapillarendothelien ist unwahrscheinlich. Mitosen habe ich nicht beobachtet. Einmal konnte ich im Bereich eines dunklen Kerneinschlusses eine exzentrisch gelegene Aufhellung mit einem zentral gelegenen Punkt entdecken (s. unten). Auffallend vermehrter Wassergehalt des Zellkerns. — Neben diesen sehr charakteristischen Riesenzellen ganz vereinzelt auch bekannte Formen mit mehreren Kernen ähnlich wie bei Keuchhusten, Masernpneumonien u. a. Eisenreaktion nur in ganz vereinzelten Makrophagen positiv.

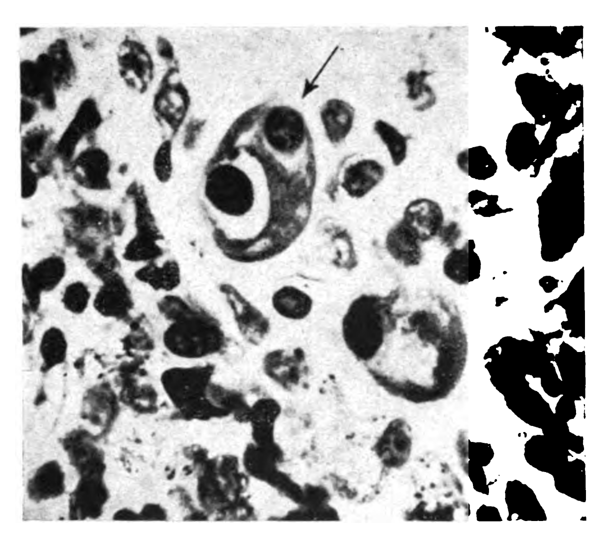


Abb. 2. Riesenzellen bei interstitieller Pneumonie. In der oberen phagozytierte Zelle (Fall 1 — Pfeil).

In der Leber reichlich Blutbildungsherde, die das gleiche Bild wie beim familiären Morbus hämolyticus neonatorum bieten: Vielfach Haufen von Myeloblasten mit gelegentlich beigesellten einzelnen eosinophilen Myelozyten. Nicht ganz in der gleichen Menge jugendliche Rote vom Typ der Normoblasten, vereinzelt auch Megaloblasten. Diese Blutbildungsherde oft in Buchten der hier druckatrophischen Leberzellen. Vereinzelt echte Riesenzellen nach Art der Knochenmarksriesenzellen. Kupffersche Sternzellen erheblich aktiviert, vereinzelt vakuolig umgewandelt, teils Gallepigment, teils Eisen speichernd (positive Turnbullreaktion). Deutlicher Leberikterus: Feinkörniges Gallepigment auch in den Leberepithelien, vielfach leuchtendgrüne Gallezylinder in den Galleröhrchen! Vereinzelt auch grobe Gallepartikel in Kupfferschen Sternzellen. Im Glissonschen Gewebe ebenfalls eine noch voll im Gang befindliche Blutbildung mit reichlich eosinophilen Myelozyten. Sichere Mitosen der Blutbildungszellen selten. Eisenablagerung nicht nur in den Kupfferschen Sternzellen, sondern auch in den läppchenperipher gelegenen Epithelzellen stark positiv, in den Läppchenzentren dagegen nur gering und sehr feinkörnig. Keine Verfettung. In den engen Kapillaren stellenweise überalterte Leukozyten, nur wenige Erythrozyten. Keine Abhebungen der Kapillarwand von den Leberzellbalken. In größeren Venenästen des periportalen Gewebes auffallend ungleich angefärbte Erythrozyten. Kaum Leberzellnekrosen. Zellplasma grob gekörnt. Keine Leberzelldissoziation. Vereinzelte phagozytierte Leukozyten in Kupfferschen Sternzellen. Nach Levaditi keine Spirochäten nachweisbar.

In der Milz außerordentlich kleine, aber noch deutlich nachweisbare Follikel. In ihrer Nachbarschaft einzelne frische herdförmige Nekrosen mit massenhaft Kerntrümmern. Vermehrte Blutbildungsherde eindeutig nachweisbar, aus Myelo- und Erythroblasten bestehend, mehrfach in kleineren Herden beisammenliegend, oft aber diffus verteilt. Starkes Hervortreten eosinophiler Myelozyten, auch Leukozyten. Retikulumzellen anscheinend vermehrt. Turnbullreaktion in der roten Pulpa ziemlich stark positiv. Viele Retikulumzellen mit Hämosiderin vollgestopft. Keine Spirochäten nachweisbar. Keine sicheren Erythrophagozytosen.

Auch in den Nieren reichlich typische Blutbildungsherde mit einzelnen Mitosen. Hauptstückepithelien trübe geschwollen, gelegentlich auch hyalintropfig umgewandelt; einige Male angedeutete Glomerulonephrose. — Im Herzen Muskelfasern stellenweise atrophisch. Perikapillär gelegene herdförmige interstitielle Myokarditis (vorwiegend Lymphozyten, kaum Leukozyten) mit Aufsplitterung der Muskelfasern, jedoch kaum Zerstörung derselben. — Physiologische Involution der inneren Rindenschichten der Nebennieren. Einzelne kleine Blutbildungsherde, vereinzelt auch umfangreiche Erythropoese (vorwiegend intravasal). — Vielfach streifige, produktive Ösophagitis (große Fibrozyten, Makrophagen, Leuko- und Lymphozyten, einzelne Riesenzellen). — Diffuse Pharyngitis (viele Eosinophile, große Mononukleäre, Lymphozyten). Einzelne kleine Blutbildungsherde! — In Rippe und Femur lebhafte Blutbildung mit besonderem Hervortreten von Eosinophilen. Relatives Zurücktreten der Erythropoese; ausreichende Zahl von Knochenmarksriesenzellen. — Pankreas: Inseln ödematös, stellenweise vielleicht vergrößert und wohl auch vermehrt. Eisenreaktion negativ. (Berblinger veröffentlichte kürzlich interessante Befunde am Pankreas beim Morbus hämolyticus neonatorum). — Im Dünndarm gut entwickeltes lymphatisches Gewebe; ein subserös gelegener Blutbildungsherd. — Zunge, Zwerchfell, Thymus, Tonsillen und mehrere Lymphknotengruppen o. B. — In keinem der viszeralen Organe Toxoplasmen nachweisbar.

Auch im zweiten Fall (Mädchen Sch.) liegt eine Frühgeburt vor, die am 16. 6. 1952 um 3,55 Uhr in der Universitäts-Frauenklinik, Berlin[1]), lebend geboren wurde, jedoch bereits nach 15 Minuten verstarb. Die klinische Diagnose lautete Hydrozephalus; außerdem bestand wegen des erheblichen Leibesumfanges Verdacht auf Zystennieren. — Die Mutter, eine 19jährige Erstgebärende, machte etwa 2 Monate vor der Entbindung eine rechtsseitige Pyelitis stationär durch. Von weiteren Krankheiten, Aborten oder Bluttransfusionen nichts bekannt. Blutstatus A^1/Rh positiv. Im Haushalt ihres Verlobten eine Katze. Der erst jetzt (August 1953), also 14 Monate nach der Entbindung bei der Mutter durchgeführte Serofarbtest nach Sabin-Feldman hatte einen Titer von 1 : 512 (Robert-Koch-Institut, Berlin). Syphilisreaktionen negativ.

Die Sektion der 46,5 cm langen, 2150 g schweren weiblichen Frühgeburt erfolgte am 17. Juni 1952 um 8,15 Uhr (Sekt.-Nr. 418/1952, Dr. Coutelle). Unvollständige Reifezeichen. Leib deutlich vorgetrieben. Allgemeine Blässe. Kein sicherer allgemeiner Ikterus. Auffallend starkes Ödem des Unterhautzellgewebes. Hydrops sämtlicher Körperhöhlen; reichlich klare dunkelgelbe Flüssigkeit. Ödem des Kehlkopfeingangs. — Hydrocephalus externus und internus bei entsprechender Schädelvergrößerung mit weitklaffenden Fontanellen. Meningen verdickt, vielfach durchblutet. Der hintere Teil beider Hemisphären ist in je eine dünnwandige Blase umgewandelt, deren Innenfläche aus schmierig-breiigen Massen besteht. Hirnsubstanz von älteren, bräunlichen Blutungen durchsetzt, vielfach weißliche bis gelbliche Nekrosen. Xanthochromer Liquor. Im Bereich des Stirnhirns größere Pori. Über der Höhe beider Hemisphären, rechts mehr als links, ist ein breiter Streifen eigenartig glasig umgewandelt und durch eine wellenförmig verlaufende rötliche Zone gegenüber den völlig nekrotischen weißen Partien abgesetzt. Einzelne kalkhaltige Herde springen keilförmig in die äußere Zone vor. Auch in diesen Bereichen größere Zystenbildungen. Hirnstamm von auffallend fester Konsistenz. In den Stammganglien gröbere Kalkmassen, teilweise schalenförmig den Thalamus umgebend. Kleinhirn in toto glasig graubräunlich umgewandelt, Pia hier enorm verdickt und durchblutet. Im Dach des vierten Ventrikels weißliche Nekrosen, breit verkalkt. Erweichung des Kleinhirnwurms. Im Pons etwa kirschkerngroßer, durch einen unscharfen rötlichen Saum begrenzter weißlicher Herd von gummiartiger Konsistenz. In beiden Tentorien kleine Einrisse und Blutungen, letztere auch in der Falx cerebri.

Bei der histologischen Untersuchung ließ sich die makroskopische Verdachtsdiagnose auf das Vorliegen einer kongenitalen Toxoplasmose voll bestätigen. Bei Durchmusterung verschiedener Stellen von Großhirn und Stammganglien vorzugsweise ausgedehnte Nekrosen mit feinstkörnigen Kalkablagerungen in ihrem Zentrum, grobscholligen Verkalkungen im Randgebiet. Außerdem gefäßreiche Granulationen mit vielfach dichter Ansammlung auch neutrophiler Leukozyten. Recht häufig perivaskuläre dichte Infiltrate aus Plasmazellen sowie unreifen und reifen Eosinophilen. Vielfach dichte Durchsetzung mit Fettkörnchenzellen. — Makroglia erheblich progressiv verändert und vermehrt. Plexus hyperämisch, herdförmig entzündlich infiltriert. In den tieferen Hirnteilen, vor allem im Pons, treten die Nekrosen an Umfang gegenüber einer fast ubiquitär ausgebreiteten schwersten Enzephalitis zurück. Auch hier enorme Proliferation der Makroglia mit Mitosen. Mehrfach neben perivaskulären Infiltraten auch die Bilder einer echten Angiitis. Karyorrhexis von Gliazellen. Hier zahlreiche sichere Terminalkolonien des Toxoplasma Gondii. Vielfach kleine bis mittlere Kugelblutungen. Pia stärkstens hyperämisch, dichtest entzündlich infiltriert, besonders mit eosinophilen Metamyelozyten und Leukozyten, auch Lymphozyten (nicht sicher einzelne Erythroblasten?). In allen Hirnteilen ein ausgedehntes, oft perivaskulär angeordnetes Ödem. — (Rückenmark und Augäpfel in diesem Fall nicht untersucht.)

Bei Sektion der viszeralen Organe muß die erhebliche Vergrößerung von Leber und Milz als der bemerkenswerteste Befund gelten: Jene wog 175 g, diese 50 g. Deutliche Hypoplasie des Thymus (2 g). Leider standen in diesem über ein Jahr zurückliegenden Fall nicht mehr alle

1) Herrn Prof. Dr. Kraatz danke ich für Überlassung der Krankengeschichte.

Organe zur histologischen Untersuchung zur Verfügung; doch läßt sich die für uns wesentliche Diagnose einer Erythroblastose mit Sicherheit stellen. In der Leber deutlich zahlreichere und dichtere Blutbildungsherde als im ersten Falle (reichlich Myeloblasten, aber auch viele Erythroblasten). Im periportalen Gewebe ebenfalls sichere Blutbildung, jedoch im ganzen gegenüber der intralobulären zurücktretend. Hier vorwiegend eosinophile Zellen. Kapillaren stärker blutgefüllt. Größere Gallenfarbstoffzylinder und stellenweise feinkörnige Gallenfarbstoffspeicherungen in den Leberzellen. Keine Verfettung. Eisen nur in geringem Maße feinstkörnig in Leberzellen, etwas stärker in Kupfferschen Sternzellen gespeichert. Nekrosen fehlen. — In der Milz eine ganze Reihe gut ausgebildeter Malpighischer Körperchen, zum Teil sogar Keimzentren enthaltend, ein für dieses Lebensalter zweifellos bemerkenswerter Befund! Im übrigen starke Hyperämie und reichlich in der Pulpa verstreute blutbildende Elemente, zum Teil auch Eosinophile. Eisenreaktion positiv, jedoch nur gering. — In der Nebenniere guter Lipoidgehalt der Rinde, deutliche physiologische Involution; auffallend zahlreiche Blutbildungsherde mit Bevorzugung der zentralen Partien des Organs. Selbst in der Pleura ganz vereinzelte erythroblastische Herde. In den viszeralen Organen einschließlich Knochenmark nirgends sichere Toxoplasmen. In letzterem lebhafte Blutbildung.

In beiden beschriebenen Fällen muß die Diagnose einer kongenitalen Toxoplasmose als gesichert gelten: Der Erregernachweis ist beide Male im Gehirn eindeutig gelungen, der Sero-Farbtest nach Sabin-Feldman ist bei beiden Müttern positiv, die Befunde am Zentralnervensystem der Kinder sind charakteristisch. Dazu kommen in Fall 1 die schweren Augenveränderungen. — Die makroskopischen und histologischen Bilder an Gehirn, Rückenmark und Augen sprechen für sich selbst und sollen nicht noch einmal einer kritischen Durchsicht unterzogen werden, zumal sie sich von ähnlichen im deutschen Schrifttum bekanntgegebenen kaum unterscheiden.

Um so mehr regen die Veränderungen der viszeralen Organe zur eingehenden Auseinandersetzung an. Zweifellos besteht schon ein lebhaftes klinisches Interesse daran, zunächst uncharakteristische Symptome seitens der Brust- und Bauchorgane bei einer an sich gesicherten Erkrankung des Gehirns und der Augen an Toxoplasmose zu klären. Das zeigt unser Fall 1. Wohl legten die Hepatosplenomegalie, der Ikterus, die Anämie, die Lungenveränderungen sowie flüchtige allgemeine Exantheme klinisch den dringenden Verdacht auf viszerale Toxoplasmose nahe, doch fehlte der letzte Beweis für eine spezifische Beteiligung z. B. von Leber und Milz trotz ihrer Vergrößerung nebst Ikterus. Unsere Untersuchungsergebnisse erweitern jetzt den Kreis der in die Differentialdiagnose einzubeziehenden Krankheiten noch insofern, als ein Teil der beobachteten klinischen Befunde ebensogut auch einer Erythroblastose entsprechen kann.

Ich betrachte es nämlich als eine wesentliche Aufgabe dieser Arbeit, das Interesse auf Befunde einer ausgesprochenen Erythroblastose bei klinisch und anatomisch gesicherter Toxoplasmose des Zentralnervensystems hinzuweisen. Das dürfte gar nicht so sehr in Erstaunen setzen; wissen wir doch, daß die Erythroblastose keinen einheitlichen Krankheitsbegriff darstellt (Rohr, Ullrich). Neben dem bekannten familiären Morbus hämolyticus neonatorum als Folge einer Rh-Inkompatibilität oder etwaiger sonstiger Unverträglichkeiten von Blutfaktoren (Ballowitz) gibt es eine Reihe spezieller sowie allgemein infektiös-toxisch bedingter Erythroblastosen, von denen diejenige bei Lues congenita dem Pathologen besonders bekannt ist. Wir verdanken Zollinger eine moderne, kritische Zusammenstellung über den familiären Morbus hämolyticus neonatorum.* Er betont dort, daß alle anatomischen Befunde nur dann für diese Krankheit beweisend wären, wenn eine Lues congenita mit Sicherheit ausgeschlossen werden könnte. Wir müssen dem jetzt hinzufügen, daß ein solcher Ausschluß nunmehr auch hinsichtlich der Toxoplasmose zu fordern ist!

Gerade deshalb wird der Pathologe oft Mühe haben, den Charakter einer Erythroblastose rein anatomisch eindeutig zu klären; denn auch bei der Toxoplasmose gleichen die Befunde vielfach weitestgehend denen bei den hämolytischen Fetosen. Das zeigen einmal unsere eigenen Fälle, in denen eine Rh-Inkompatibilität mit Sicherheit ausgeschlossen ist: Leber und besonders Milz sind stark vergrößert! Jene wiegt 135 g (Fall 1) bzw. 175 g (Fall 2) bei einem Körpergewicht von 2170 g (Fall 1) bzw. 2150 g (Fall 2). Die Normalgewichte sollen für ein reifes weibliches Neugeborenes bei 3000 g Körpergewicht (also fast 1000 g mehr als bei unseren Frühgeburten!) nach Kaufmann 110—125 g, nach Rössle

und Roulet 133,7 g betragen. Die Milzen wiegen in unserem Fall 1: 40 g, in Fall 2: 50 g, sind also gegenüber normalen Organen um ein Vielfaches schwerer; denn die Milz des reifen Neugeborenen (wieder bei 3000 g Körpergewicht!) soll nach Kaufmann 9 g, nach Lubarsch 9,6 g und nach Rößle und Roulet 10,2 g wiegen.

Wenn auch diese Organvergrößerungen nicht allein auf Konto der bekannten extramedullären Blutbildungsherde gehen (Keel, Zollinger), so spielen diese doch die Hauptrolle und vermitteln täuschend ähnliche histologische Befunde mit denen beim familiären Morbus hämolyticus. Außer in Leber und Milz ließen sich heterotope Blutbildungsherde in Fall 1 in Niere, Nebenniere, Dünndarm und Rachenhinterwand, in Fall 2 in Nebenniere und Pleura nachweisen. In ihnen werden nicht nur rote, sondern auch weiße Blutzellen neu gebildet. Klinisch wurden in Fall 1 Normoblasten und Makroblasten im strömenden Blute nachgewiesen; die Retikulozyten waren stark vermehrt. Von Wichtigkeit ist dabei die schwere Anämie. Außerdem besteht ein deutlicher Leberikterus mit Ablagerung von körnigem Gallepigment im Plasma der Leberepithelien und Ausbildung von typischen Gallezylindern; auch ist eine Gelbsucht des ganzen Körpers zu konstatieren. Dieser Ikterus muß allein schon wegen der starken Gallenfarbstoffspeicherung der Leberzellen und Gallenzylinderbildung streng von dem gewöhnlichen Icterus neonatorum abgegrenzt werden. Die von Zollinger für die hämolytischen Fetosen herausgestellte Hämosiderose von Leber und Milz läßt sich auch in unseren beiden Fällen nachweisen. Schließlich war im Fall 2 ein deutlicher Hydrops sämtlicher Körperhöhlen bei starkem Ödem des Unterhautzellgewebes ausgebildet.

Ich stehe mit meiner Behauptung vom Auftreten erythroblastoseähnlicher Bilder bei sicherer Toxoplasmose übrigens durchaus nicht allein da. Besonders im amerikanischen Schrifttum berichten mehrere Untersucher vom Zusammentreffen dieser Krankheit mit dem Fortbestehen einer extramedullären Erythropoese, welche zum Teil direkt einer fötalen Erythroblastose gleicht. Ich erwähne vor allem Zuelzers Fall 1, besonders aber Fall 2.

Die Autopsie deckte bei einem einen Monat alten Negerkind eine 22 g schwere Milz und eine 122 g schwere Leber mit Blutbildung und Ikterus auf. Des weiteren enthielten Pankreas, Nieren und Hoden Blutbildungsherde. Außerdem bestand eine allgemeine Gelbsucht. Die eindrucksvollen Beobachtungen führten zur Diagnose einer fötalen Erythroblastose. Zuelzer nimmt direkte Beziehungen zwischen der kongenitalen Toxoplasmose und der extramedullären Hämatopoese in der vergrößerten Leber und Milz an.

Ähnliche Kombinationen zwischen Erythroblastose und Toxoplasmose vermuten Steiner und Kaump, welche dabei eine Gelbsucht vermerkten. — Auch Mantz, Dailey, Aus und Grocott halten engere Beziehungen zwischen der fötalen Erythroblastose und der kongenitalen Toxoplasmose für möglich. — Pratt-Thomas und Cannon fanden bei einem 5 Tage alten Knaben mit sicherer Toxoplasmose eine 137 g schwere Leber und 27 g schwere Milz mit zahlreichen Blutbildungsherden. Da sie außerdem eine Gelbsucht mit Leberikterus feststellten, fühlten sie sich zur Stellung der Diagnose einer Erythroblastose berechtigt. — Des weiteren sind Magnusson und Wahlgren zu erwähnen, welche in ihrem Fall 9 (2 Stunden alter Knabe) und Fall 11 (totgeborenes Mädchen) die Diagnose „Toxoplasmose und Erythroblastose“ stellten. Rosenkranz erwähnt ein im Alter von 3 Tagen gestorbenes, 2300 g schweres Kind mit Toxoplasmose und Erythroblastose. Vielfach wird von den Untersuchern allerdings eine Rh-bedingte Erythroblastose nicht kritisch von den anderen Formen abgetrennt, weil oft keine Bestimmung der Blutgruppenmerkmale durchgeführt wurde. Demgegenüber haben wir den Vorzug, im ersten Fall bei Mutter und Kind, im zweiten bei der Mutter genaue Untersuchungsergebnisse über die Blutgruppeneigenschaften zu besitzen und deshalb beide Male einen Rh-bedingten familiären Morbus hämolyticus ausschließen zu können. Leider können wir in unserem zweiten Fall eine der seltenen durch andere Blutgruppenmerkmale bedingten Erythroblastoseerkrankungen (s. L. Ballowitz) nicht ausschließen, weil uns der Blutstatus des Kindes nicht bekannt ist. Doch wäre das Zusammentreffen der an sich schon nicht häufigen Toxoplasmoseerkrankung mit einer dieser ganz außerordentlich seltenen Erythroblastoseformen ein derart ungewöhnlicher Zufall, daß damit wohl nicht gerechnet zu werden braucht.



Sieht man die einschlägige Literatur aufmerksam durch, so sind bei Neugeborenen und Säuglingen die Sektionsfälle einer fortbestehenden extramedullären Hämatopoese bei sicherer Toxoplasmose neben Hepatosplenomegalie, Anämie und leichter bis schwerer Gelbsucht noch häufiger als es zunächst scheint. Ich verweise auf die Fälle 3, 4 und 5 von Paige, Cowen und Wolf. Ferner veröffentlichten Callahan, Russell und Smith die Befunde eines 3 Tage alten weißen Mädchens mit Gelbsucht sowie Leber- (180 g) und Milzvergrößerung (60 g); in jener bestand ein mäßiger Grad extramedullärer Hämatopoese. Ruschitzka berichtet von Blutbildungsherden in den Leberkapillaren eines 18 Tage alten Säuglings. Auch Bamatter; Reiß und Verron sowie Schrick sahen eine Hämatopoese in Leber und Milz. — Höhlenergüsse kommen ab und zu vor: Magnusson und Wahlgren (Fall 11), Paige, Cowen und Wolf (Fall 5). Werthemann sah „wassersüchtige Durchtränkung" im Bereich der oberen Körperhälfte bei einer 2 Tage alten Frühgeburt mit sicherer Toxoplasmose. Freudenberg beschreibt bei einem im Alter von fast 4 Monaten verstorbenen Kinde Ödeme, die er allerdings auf zentrale Störungen der vegetativen Funktionen bezieht (es bestanden außerdem Blutbildungsherde in der Leber). Neiditsch vermerkt bei einer einen Tag alten Frühgeburt „Erythroblastoseherde in Leber, Milz, Nieren und Lunge"; auch bestanden Ödeme, die als Folge von Zwischenhirnstörungen aufgefaßt wurden. Die Mutter war Rh-positiv.

Recht oft werden die klinischen Befunde einer Hepatosplenomegalie (Binkhorst, Ridley, Mayer) mit Gelbsucht (Sabin) oder Anämie (Hellbrügge; Nelson und Mantz) bei überlebenden Kindern bekanntgegeben, und häufig werden diese Befunde zu Unrecht auf eine direkte viszerale Toxoplasmose, also auf durch die Gegenwart von Toxoplasmen bedingte entzündliche Veränderungen bezogen. — Auch vom Anatomen könnten wohl gelegentlich die aus eosinophilen Leukozyten und (eventuell „Rundzellen" ähnlich sehenden) Erythro- und vor allem Myeloblasten bestehenden Infiltrate in Leber, Milz, Niere, Nebenniere usw., die ja eindeutige Zeichen einer Blutbildung sind, mit einer typischen, direkt durch Toxoplasmen bedingten Entzündung (besonders bei etwas autolytischem Material) verwechselt werden. Doch läßt sich eine Abgrenzung echter entzündlicher Veränderungen von einer extramedullären Hämatopoese morphologisch meist mit genügender Sicherheit durchführen.

Im Zusammenhang mit solchen spezifisch entzündlichen Organveränderungen muß ich nachdrücklich auf die Lungenbefunde meines Falles 1 verweisen. Das an sich bekannte Bild einer interstitiellen Pneumonie ist hier durch die Anwesenheit bisher noch nicht beschriebener Riesenzellen von eigenartigem Charakter besonders bemerkenswert. Soweit ich das feststellen konnte, werden zwar ab und zu bei Toxoplasmose der Lungen „große Alveolarzellen" oder „große einkernige Zellen" erwähnt (Zuelzer, Fall 1; Paige, Cowen und Wolf, Fall 5; Callahan, Russell und Smith; Pratt-Thomas und Cannon), die aber keineswegs mit unseren Riesenzellen übereinstimmen, wie es die von den Untersuchern beigegebenen Abbildungen erweisen. Auch die von E. Langer (1950) vorgetragenen Kernveränderungen haben mit den unsrigen nichts zu tun, soweit ich das dem Referat entnehmen konnte.

Unsere Zellen dürfen nicht mit anderen bisher in den Lungen beschriebenen mehrkernigen Riesenzellarten verwechselt werden, wie sie z. B. bei Masern und Keuchhustenerkrankungen vorkommen. Solche bekannten Formen habe ich übrigens neben unseren eigentlichen in Frage stehenden oft bizarren Zellen auch beobachtet. Diese haben demgegenüber nur einen locker strukturierten, flüssigkeitsreichen Kern und enthalten einen auffallend großen, stark pyknotischen Kerneinschluß, dessen Deutung gewisse Schwierigkeiten bereitet. Die zunächst gefaßte Meinung, es könne sich um einen jungen, kokzidiformen Schizonten handeln, wie ihn Boëz beim künstlich infizierten Hunde beschrieben und abgebildet hat, mußte fallen gelassen werden, einmal weil dieser nicht im Plasma, sondern im Zellkern gelegen ist, zum anderen weil ich die typische Aufhellung mit Körnchenbildung nur einmal angedeutet gesehen, in den übrigen zahlreichen Riesenzellen aber stets vermißt habe. Nach dem Ausfall der verschiedenen Spezialfärbungen muß am ehesten an eine Verklumpung eines Teiles der Desoxyribosenukleotide des im übrigen hydropischen Kernes gedacht werden, welche wohl auf Grund toxischer Einwirkungen entstanden ist.

Das Plasma des Riesenzelleibes ist mit granulaähnlichen Substanzen vollgestopft, die nicht etwa für Parasiten gehalten werden dürfen, sondern Desoxyribosenukleoproteide darstellen. Mehrfach führen diese Zellen auch anthrakotisches Pigment, vereinzelt haben sie andere Zellen phagozytiert (Abb. 2). — Eine Abkunft der Riesenzellen aus Kapillarwandzellen ist unwahrscheinlich. Es dürfte sich am ehesten um sogenannte Alveolarzellen handeln (übrigens rechnen die amerikanischen Untersucher die von ihnen bei Lungentoxoplasmose beschriebenen großen einkernigen Elemente ebenfalls zu den Alveolarzellen). Immerhin kann eine eventuelle histiozytäre Natur dieser Zellen nicht völlig geleugnet werden. — Wenn ich auch nicht in der Lage war, Toxoplasmen in der Lunge nachzuweisen, möchte ich doch nicht daran zweifeln, daß diese interstitielle Pneumonie eine echte viszerale Toxoplasmose darstellt. Auch andere Untersucher konnten in den viszeralen Organen trotz charakteristischer entzündlicher Veränderungen keine Parasiten nachweisen. Andererseits will ich mit meiner Feststellung nicht etwa behaupten, die von mir beobachteten Riesenzellen seien spezifisch für eine Toxoplasmoseinfektion.

Erwähnenswert ist weiter die unbedeutende Myokarditis meines Falles 1, wie sie ähnlich Callahan, Russell und Smith; Frenkel und Nafziger; Freudenberg; Lelong, Le Tan Vinh, Desmonts und Dupré-Bouteloup; Rodney, Mitchel, Redner und Turin; Schrick; Strobel; Wolf, Cowen und Paige sowie Zuelzer in einigen Fällen nachweisen konnten. Die von mir beobachteten umschriebenen Milznekrosen sahen ebenfalls Callahan, Russell und Smith sowie Zuelzer. Selten scheinen eine Pharyngitis und Ösophagitis zu sein, wie sie mein Fall 1 aufweist.

Bedenkt man, daß sowohl die viszerale Toxoplasmose als auch die (nicht durch Blutgruppenmerkmale, insbesondere nicht Rh-bedingte) Erythroblastose gar nicht allzu selten gleichzeitig bei einem Neugeborenen oder jungen Säugling vorkommen können, wie z. B. in unserem Fall 1, zieht man weiterhin die gelegentlich ganz erheblichen Schwierigkeiten des Erregernachweises in Betracht, so ergeben sich folgende Möglichkeiten von Befunden an den viszeralen Organen bei einem an sicherer Toxoplasmose des Gehirns, Rückenmarks oder Auges leidenden Säugling.

1. Typische entzündliche Organveränderungen mit positivem Parasitennachweis in ihrem Bereich (Einzeltoxoplasmen oder Terminalkolonien), z. B. in den Fällen von Bamatter; Kean und Grocott; Lelong, Le Tan Vinh, Desmonts und Dupré-Bouteloup; Pratt-Thomas und Cannon; Thalhammer; v. Törne. Diese Befunde sind besonders bei Erwachsenen (Pinkerton und Henderson, Pinkerton und Weinman) sowie bei Tieren häufig, z. B. bei gefangenen wilden Vögeln und Säugetieren (Ratcliffe und Worth), beim Hund (Boëz) oder beim Zeisig (Walzberg).

2. Charakteristische entzündliche Organbefunde (wie unter 1.), jedoch ohne Erregernachweis. Es ist auffällig, daß die Toxoplasmen zwar ziemlich regelmäßig im Gehirn, Rückenmark oder Auge, dagegen nur sehr selten in den viszeralen Organen gefunden werden. Doch ist an der parasitären Ursache der Entzündung wohl nicht zu zweifeln. Ob in diesen Fällen die Toxoplasmen von Anfang an sehr spärlich oder aber geschwunden sind oder ob Toxine allein eine Rolle gespielt haben, vermag ich nicht zu entscheiden.

3. Auch das Gegenteil ist mehrfach der Fall, daß nämlich keinerlei pathologische Organveränderungen vorliegen, aber „zufällig“ einzelne Terminalkolonien angetroffen werden (Hertig).

4. Wie in meinen und zahlreichen anderen Fällen haben wir mit ausgedehnter extramedullärer Hämatopoese zu rechnen, wobei Toxoplasmen in den in Frage kommenden Organen praktisch nicht zu finden sind. Die Befunde können sich dabei bis zum Bilde einer typischen Erythroblastose steigern, ohne daß die Unverträglichkeit von Blutgruppenmerkmalen insbesondere eine Rh-Inkompatibilität bisher erwiesen worden wäre (ähnlich Mantz, Dailey, Aus und Grocott). Sollte ein solcher Nachweis in Zukunft doch einmal geführt werden, so müßte eine besondere Disposition des mit Toxoplasmen infizierten Organismus für das Manifestwerden der fetalen Erythroblastose angenommen werden; denn erfahrungsgemäß tritt diese ja durchaus nicht in allen Fällen auf, in denen durch die Konstellation entsprechender Blutgruppenmerkmale theoretisch die Möglichkeit dazu gegeben wäre.



5. Ganz selten lassen sich in viszeralen Organen neben einer extramedullären Hämatopoese Toxoplasmen nachweisen. Ein direkter Zusammenhang zwischen beiden besteht aber wohl nicht (Pratt-Thomas und Cannon). Es dürfte sich vielmehr um ein zufälliges Zusammentreffen handeln (vgl. unter 3.).

6. Besonders interessant sind Kombinationen von Erythroblastose mit typischen entzündlichen Infiltraten der viszeralen Organe (Reiß und Verron). Hierher gehört auch unser Fall 1, allerdings mit der Einschränkung, daß beide Veränderungen auf getrennte Organe verteilt (Lungentoxoplasmose; Erythroblastose in Leber, Milz u. a.) sind.

7. Daß es schließlich auch Fälle gibt, in denen beim Neugeborenen die Brust- und Bauchorgane trotz schwerer Toxoplasmose des Zentralnervensystems oder der Augen keine der oben beschriebenen Veränderungen aufweisen, ist nicht zu bezweifeln, wenngleich in einzelnen Fällen bei subtilster Untersuchungstechnik doch wohl noch positive Befunde hätten verzeichnet werden können.

Bei Betrachtung obiger Zusammenstellung drängen sich gewisse Parallelen zur Lues congenita auf. Auch bei dieser wissen wir durch Lubarsch von den Befunden einer persistierenden extramedullären Blutbildung, oft kombiniert mit einem erheblichen Milztumor, und kennen andererseits davon klar abzugrenzende spezifisch entzündliche Organveränderungen, die wie z. B. die interstitielle Pneumonie sogar gewisse histologische Ähnlichkeiten mit unserem Fall 1 aufweisen. Zu den interstitiellen entzündlichen Veränderungen gesellen sich noch deutliche Entwicklungshemmungen der Alveolen.

Es handelt sich offenbar ganz allgemein um das gleiche Verhalten des fötalen und frühkindlichen Organismus gegenüber subakuten bis chronischen Infektionen. Die Ursachen für das Auftreten einer vermehrten extramedullären Erythropoese dürften dabei nicht allein in der Anämie begründet liegen, sondern mehr die Folge einer allgemein toxischen Schädigung sein. Die Annahme einer spezifischen Reaktion auf den Toxoplasmoseinfekt entfällt. Ich schließe mich im übrigen gern den Gedankengängen Zollingers an, welcher die Ausbildung heterotoper Blutbildungsherde als eine besondere Reaktionsform des kindlichen Organismus in Parallele zu den chronisch-entzündlichen lympho-plasmozytären Infiltraten beim Erwachsenen auffaßt. (Übrigens kennen wir auch bei der Lues congenita das oft sogar massenhafte Auftreten von Erregern ohne jede histologisch nachweisbare Reaktion des befallenen Organs.)

Was schließlich die Ursachen des Ikterus in unseren Fällen anlangt, so ist er ähnlich wie beim familiären Morbus hämolyticus neonatorum nicht einheitlicher Natur. Zweifellos spielt neben der hämolytischen Komponente auch eine hepatozelluläre Schädigung eine Rolle. Letztere mag übrigens in Fällen einer „direkten" viszeralen Toxoplasmose besonders stark hervortreten, worauf Zuelzer sowie Christiansen und Siim hinweisen. Ich möchte aber nachdrücklich hervorheben, daß auch ohne solche durch unmittelbare Anwesenheit von Toxoplasmen bedingte degenerative oder entzündliche Veränderungen der Leber ein Ikterus auftreten kann. Der Annahme einer zusätzlichen Hepatitis epidemica bedarf es dabei nicht, wenn auch Rieger in einigen Fällen das Zusammentreffen einer solchen mit einer „als toxoplasmotisch aufgefaßten" Retinitis exsudativa externa centralis mitgeteilt hat.

Zusammenfassung.

Bei Untersuchung zweier eigener Fälle und kritischer Überprüfung der einschlägigen Literatur ergeben sich beim Menschen gewisse Parallelen zwischen der konnatalen Toxoplasmose und der Lues congenita hinsichtlich der Veränderungen an den viszeralen Organen. Beide Krankheitserreger sind in der Lage, sowohl spezifische (untereinander allerdings vielfach differente) Veränderungen hervorzurufen, als auch in einer Reihe von Fällen ein Persistieren embryonaler orthotoper sowie eine Ausbildung heterotoper Blutbildungsherde in erheblichem Umfange zu veranlassen. Die in letzteren Fällen im Verlauf einer Toxoplasmose auftretenden Bilder (schwere Anämie, deutlicher Ikterus, gelegentlich allgemeiner Hydrops, ferner typische histologische Organveränderungen) können den massiven Befunden beim familiären Morbus hämolyticus neonatorum sehr ähnlich sehen, haben aber

mit einer Unverträglichkeit von Blutgruppenmerkmalen, insbesondere des Rh-Systems nicht nachweisbar etwas zu tun. — Außerdem wird in dem einen Fall von kongenitaler Toxoplasmose eine interstitielle Pneumonie mit dem Befunde bisher unbekannter Riesenzellen beschrieben, die jedoch nicht als spezifisch gelten dürften.

Literatur.

Ballowitz, L., Erg. inn. Med. **3,** 538 (1952). — **Bamatter, F.,** Ann. Paed. **167,** 347 (1946). — Ders., Erg. inn. Med. **3,** 652 (1952). — **Bengtsson, E.,** Cardiologia (Basel) **1950,** 289. — **Berblinger, W.,** Virchows Arch. **322,** 1 (1952). — **Binkhorst, C. D.,** St. Kroese, Leiden 1948. — **Boëz, L.,** C. R. Soc. Biol. **78,** 479 (1921). — **Callahan, jr., Russell** and **Smith,** Medicine **25,** 343 (1946). — **Christiansen** and **Siim,** Lancet **260,** 1201 (1951). — **Cross, J. B.,** J. of Inf. Dis. **80,** 278 (1947). — **Fankhauser, R.,** Schweiz. med. Wschr. **1951,** 336. — Ders., Schweiz. Arch. Tierheilk. **93,** 12 (1951). — **Frenkel** and **Naffziger,** California Med. **72,** 174 (1950). — **Freudenberg, E.,** Schweiz. med. Wschr. **1947,** 680. — **Gard** and **Magnusson,** Acta med. scand. (Stockh.) **141,** 59 (1951). — **Guimarães, F. N.,** Mem. do. Inst. Oswaldo Cruz **38,** 257 (1943). — **Hellbrügge, Th.,** Dtsch. med. Wschr. **1949,** 385. — **Hertig, A. T.,** Am. J. Path. **10,** 413 (1934). — **Jeckeln, E.,** Zbl. Path. **86,** 455 (1950). — **Kaufmann,** Lehrbuch d. spez. path. Anat., I. W. de Gruyter, Berlin und Leipzig 1931. — **Kean** and **Grocott,** J. Amer. Med. Ass. **136,** 104 (1948). — **Keel, M.,** Ann. Paed. **160,** 113 (1943). — **Krücke, W.,** Dtsch. Gesdh.wesen **1952,** 288. — **Langer, E.,** Zbl. Path. **87,** 115 (1951). — **Langham** and **Sholl,** Amer. J. Path. **25,** 569 (1949). — **Lelong, Le Tan Vinh, Desmonts** et **Dupré-Boulekoup,** Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **67,** 541 (1951). — **Lelong, Rossier, Alison, Le Tan Vinh, Desmonts, Boulard** et **Ribierre,** Arch. franç de Péd. **5,** 113 (1948). — **Lubarsch, O.,** Verh. Dtsch. Path. Ges., 3. Tagg. 1900, 98. — Ders., in: Handbuch d. spez. path. Anat. **I/2,** 376 (1927). — **Magnusson** and **Wahlgren,** Acta path. scand. **25,** 215 (1948). — **Mantz, Dalley, Aus** and **Grocott,** Amer. J. trop. Med. **29,** 895 (1949). **Mayer, J. B.,** Ärztl. Wschr. **4,** 36 (1949). — **Neiditsch, L.,** Schweiz. med. Wschr. **1951,** 485. — **Nelson** and **Mantz,** J. of Pediatrics **35,** 378 (1949). — **Noetzel, H.,** Beitr. path. Anat. **111,** 419 (1951). — **Paige, Cowen** and **Wolf,** Amer. J. Dis. Childr. **63,** 474 (1942). — **Piekarski** u. **v. Törne,** Klin. Wschr. **1950,** 606. — **Pinkerton** and **Henderson,** J. Amer. Med. Ass. **116,** 807 (1941). — Ders. and **Weinman,** Arch. Path. **30,** 374 (1940). — **Pratt-Thomas** and **Cannon,** Amer. J. Path. **22,** 779 (1946). — **Ratcliffe** and **Worth,** Amer. J. Path. **27,** 655 (1951). — **Reiß** u. **Verron,** Dtsch. Gesdh.wesen **1951,** 646. — **Ridley, H.,** Brit. J. Ophthalm. **33,** 397 (1949). — **Riebe, S.,** Beitr. Path. Anat. **111,** 267 (1951). — **Rieger, H.,** Dtsch. med. Wschr. **1952,** 1250. — **Rodney, Mitchell, Redner** and **Turin,** Pediatrics **5,** 649 (1950). — **Rohr, K.,** Das menschliche Knochenmark. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1949. — **Rosenkranz, K.,** Dtsch. med. Wschr. **1952,** 1543. — **Rössle** u. **Roulet,** Maß und Zahl in der Pathologie. Julius Springer, Berlin u. Wien 1932. — **Ruschitzka, E.,** Österr. Z. Kinderheilk. **6,** 24 (1951). — **Sabin, A. B.,** u. a., J. Amer. Med. Ass. **150,** 1063 (1952). — **Schoeps, J.,** Dtsch. Arch. klin. Med. **197,** 353 (1950). — **Schorn, J.,** Verh. Dtsch. Ges. Path. **1950,** 172. — **Schrick, E.,** Permanent foundation med. Bull. Oakland **9,** 44 (1951). — **Steiner** and **Kaump,** J. Neuropath. a. Exper. Neurol. **3,** 36 (1944). — **Strobel, W.,** Dtsch. med. Wschr. **76,** 1433 (1951). — **Thalhammer, O.,** Österr. Z. Kinderhlk. **6,** 1 (1951). — **v. Törne, H.,** Verh. Dtsch. Ges. Path. **1950,** 169. — **Ullrich, O.,** in: E. Feer, Lehrbuch d. Kinderheilk., S. 108. G. Fischer, Jena 1952. — **Vivell** and **Buhn,** Z. f. Hyg. **135,** 298 (1952). — **Wallgren, A.,** Arch. franç. de Péd. **5,** 1 (1948). — **Walzberg, U.,** Z. f. Inf.krkh. **25,** 19 (1924). — **Werthemann, A.,** Ann. paed. **171,** 187 (1948). — Ders., Schweiz. Z. Path. u. Bakteriol. **11,** 283 (1948). — **Wieck, Chr.,** Dtsch. Gesdh.wesen **1951,** 186. — **Winsser, J.,** Erg.-Hyg. **27,** 1 (1952). — **Wolf, Cowen** and **Paige,** Science **89,** 226 (1939). — Dies., Amer. J. Path. **15,** 657 (1939). — **Zollinger, H. U.,** Helv. Paed. Acta Suppl. **II,** 127 (1946). — **Zuelzer, W. W.,** Arch. Path. **38,** 1 (1944).

(Aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen.)

Zur Kenntnis der Bluttransfusionsschäden.

Von **Werner Leschke.**

Mit 1 Abbildung im Text.

Seitdem vor nahezu 300 Jahren der französische Professor Jean Denis im Jahre 1667 die erste Bluttransfusion vom Lamm auf den Menschen durchführte, ist man bemüht, Schäden, welche durch die Blutübertragung hervorgerufen werden, zu verhindern. Während dies im 17. und 18. Jahrhundert dadurch geschah, daß man die Blutübertragung gesetzlich verbot, versuchte man in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts durch tierexperimentelle Forschung die Schäden wissenschaftlich zu ergründen. Es ist das große Verdienst von Landois, der bereits 1874 fand, daß das tierische Serum die roten Blutkörperchen einer anderen Tierart gruppenartig zusammenzuballen oder aufzulösen vermag und daß die Transfusion um so besser gelang, je näher blutverwandt die Tiere waren. Karl Landsteiner war es vorbehalten, im Jahre 1900 die Isoagglutination als Ursache der Verklumpung des Blutes zu erkennen und die Blutgruppe A, B und 0 zu differenzieren, denen die Schweizer Decastello und Sturli die seltene Blutgruppe AB hinzufügten. Weitere Blutgruppenmerkmale wie M, N und P, der RH-Faktor und der Duffy-Faktor wurden dem A-B-0-System Landsteiners in den letzten 30 Jahren hinzugefügt. Bei Beachtung all dieser Faktoren ist es uns heute möglich Blut ohne Schädigung des Empfängers zu transfundieren.

Neben Schädigungen des Empfängers durch Übertragung einer Infektionskrankheit wie Lues, Malaria oder einer Serumhepatitis sind nach Wildegans (1949) auch heute noch die meisten Bluttransfusionszwischenfälle auf eine Fehlbestimmung im A-B-0-System zurückzuführen. Zimmermann gibt für das Jahr 1920 die tödlichen Zwischenfälle mit 4 bis 6% an, Masshoff für die letzten beiden Dezennien mit 2—3%.

Die bei einer Übertragung gruppenungleichen Blutes auftretenden Beschwerden teilt Oehlecker in objektive und subjektive Erscheinungen ein. Zu den subjektiven Beschwerden rechnet er Unruhe des Patienten, Beklemmungsgefühl, Kreuzzschmerzen, Frösteln oder Hitzegefühl. An objektiven Beschwerden lassen sich Rötung des Gesichtes, Zittern der Extremitäten, Übelkeit mit Erbrechen, Zyanose, Hämoglobinurie, Ikterus und Anurie feststellen. Diese Erscheinungen kann man schon bei einer Übertragung von wenigen Kubikzentimetern gruppenungleichen Blutes auftreten sehen, ja selbst tödliche Zwischenfälle sind im älteren klinischen Schrifttum reichlich zu finden.

Über eine wiederholte Transfusion gruppenungleichen Blutes wurde, soweit das Schrifttum uns zur Verfügung stand, nur von Wiemer und Derra berichtet. In diesem Fall wurde einer Patientin mit schwerer perniziöser Anämie 14½ Liter gruppenungleichen Blutes transfundiert. Wir hatten Gelegenheit, einen ähnlichen Fall, über den ich kurz berichten möchte, zu beobachten und pathologisch-anatomisch auszuwerten.

Am 16. 3. 1951 wurde die Patientin M. H. mit der Diagnose „perniziöse Anämie" in einer Poliklinik stationär aufgenommen. Das Blutbild zeigte folgende Werte: HB 32%, Ery. 1,3 Mill., FJ. 1,23. Anisozytose und Poikilozytose. Neben Anazidität des Magensaftes und einer stroh-

gelben Hautfarbe bestand ein fester Milztumor. Eine von einer techn. Assistentin durchgeführte Blutgruppenbestimmung ergab die Blutgruppe A. Neben der üblichen Perniziosatherapie wurden 12 Transfusionen der Blutgruppe A mit insgesamt 3420 ccm Blut transfundiert. Die Blutübertragungen wurden nach Angabe der Stationsärztin unterschiedlich vertragen. Schüttelfröste, Rötung des Gesichts, Übelkeit mit Erbrechen, Schmerzhaftigkeit im Nierenbecken und Temperaturanstieg bis 39 Grad wurden bei ein und demselben Spender wechselnd beobachtet. Im Urin waren angeblich keine Anzeichen für eine stattgehabte Hämolyse zu finden. Ein wesentlicher Anstieg des Hämoglobins sowie ein Anstieg der Retikulozyten nach den Transfusionen war nicht zu verzeichnen. Nach 10wöchiger Behandlung wurde die Patientin mit einem HB-Wert von 60% in ambulante Behandlung entlassen. Wegen erneuten Abfallens der HB-Werte auf 40% erfolgte nach 9 Wochen die Wiederaufnahme. Diesmal wurde außer der Anämie eine Sphärozytose festgestellt. Die Resistenzbestimmung der Ery. zeigte eine Verminderung. Beginn der Hämolyse bei 0,62, vollendet bei 0,42‰; und nach weiteren 10 Tagen Beginn der Hämolyse bei 0,62, vollendet bei 0,48‰. Infolge des Milztumors, der Sphärozytose und der Resistenzverminderung der Ery. wurde die Diagnose „hämolytischer Ikterus" gestellt. Um einen hämolytischen Schub bei einer perniciösen Anämie auszuschließen, wurden der Ehemann und die Verwandten der Frau nach der früheren Gesichtsfarbe der Patientin befragt. Das Ergebnis war, daß seit der Kindheit eine intermittierende Gelbfärbung der Haut und Skleren bestanden hat. Während der jetzigen Stationsaufnahme wurden neben der üblichen Perniziosa-Therapie fünf weitere Bluttransfusionen der Blutgruppe A mit insgesamt 1400 ccm Blut verabreicht. Ein HB-Anstieg war in dieser 10wöchigen Behandlung nicht zu verzeichnen. Da die Patientin sich weigerte, wegen der immer wieder auftretenden Beschwerden sich nochmals Blut transfundieren zu lassen und von der angeratenen Milzexstirpation Abstand nahm, erfolgte die Entlassung in ambulante Behandlung.

Nach weiteren 3 Monaten, in denen sich der Gesundheitszustand wesentlich verschlechterte, entschloß sich die Patientin zur Operation. Eine vor der Operation durchgeführte Blutgruppenbestimmung ergab die Gruppe 0, RH pos. Zur Sicherung dieses Befundes wurde Blut in das Gerichtsärztliche Institut Halle (Dir. Prof. Dr. Koch) eingesandt, wo dieses Ergebnis bestätigt wurde. Daraufhin wurde nach komplikationslosem Operationsverlauf 300 ccm Blut der Gruppe 0, RH pos. transfundiert und von der Patientin zum erstenmal beschwerdelos vertragen. Das HB stieg von 28% auf 60% an. Schon 15 Tage nach der Operation konnte die Patientin beschwerdefrei entlassen werden. Sie bezeichnete sich selbst wie „neu geboren". Nach weiteren 6 Monaten trat plötzlich wieder ein erneuter Abfall des Hämoglobins auf, so daß die Patientin in einem Krankenhaus der Stadt Halle aufgenommen werden mußte. Blutbild: HB 45%, 2,32 Mill. Ery. mit einem FJ von 0,97. Die Resistenzbestimmung der Ery. ergab: Beginn der Hämolyse 0,58‰, vollendet bei 0,38‰. Eine erneute Blutgruppenbestimmung ergab wiederum die Blutgruppe 0, RH pos. Trotz guter Verträglichkeit einer Transfusion von 320 ccm Blut der Gruppe 0, RH pos. erfolgte ein weiterer Abfall des Hämoglobins. Exitus letalis am 27. 7. 1952.

Klinische Diagnose: Rezidiv eines hämolytischen Ikterus.

Insgesamt wurden während des Krankheitsverlaufes 4820 ccm Blut der Gruppe A transfundiert. Eine Nachprüfung der Blutgruppen der Spender vor der Operation im gerichtsärztlichen Institut ergab die Gruppe A, RH pos. Die Nachprüfung der Spender nach der Operation ergab die Blutgruppe 0, RH pos. Damit ist erwiesen, daß die Patientin während ihres Krankheitsverlaufes bis zur Milzexstirpation 17 Transfusionen eines gruppenungleichen Blutes überstanden hat, da bei zweimaliger Bestimmung der Empfängerin im Gerichtsärztlichen Institut die Blutgruppe 0, RH pos. festgestellt worden ist.

Auszug aus der pathologisch-anatomischen Diagnose:

Sekt.-Nr. 678/52 (Obduzent Dr. Leschke):

Zustand nach Milzexstirpation vor 6 Monaten wegen klinisch festgestelltem hämolytischen Ikterus nach klinischer Angabe. Haselnußgroße Nebenmilz im Ligamentum gastro-lienale. Geringer Ikterus der Haut und parenchymatösen Organe. Hämosiderose von Leber und Nieren. Regeneratorisches Knochenmark im Sternum und der Diaphyse des rechten Oberschenkelknochens. Pseudomelanose der Unterfläche der Leber und an dem unteren Pol beider Nieren. Blutige Imbibition der Intima der Gefäße. Schlaffer, gelbbrauner Herzmuskel. Tigerung des Herzmuskels. Nicht konfluierte Herdpneumonien in den unteren zwei Dritteln beider Lungenunterlappen mit frischer fibrinöser Pleuritis über diesen Lungenanteilen. Keine Schädelsektion.

Auf Grund der klinischen Angaben mit Milztumor, Sphärozytose, Resistenzverminderung der Ery. sowie des seit Kindheit bestehenden Ikterus und der Hämosiderose der Nebenmilz wurde als Hauptleiden ein rezidivierender hämolytischer Ikterus angenommen.

Histologisch zeigte sich neben wechselnd starker Hämosiderose noch eine allgemein starke Erweiterung der Kapillaren der untersuchten Organe. Über die histologischen Bilder der Leber, Nieren und Milz will ich kurz berichten:

Leber: Das mikroskopische Bild wird beherrscht durch eine Ektasie der peripheren und intermediären Läppchenkapillaren, welche prall mit Ery. angefüllt sind und zwischen denen die Leberzellbalken oft klein und verschmälert erscheinen. Eine mikroskopische Veränderung der Ery. ist nicht zu erkennen. Die zentralen Kapillaranteile sowie die Zentralvenen sind fast frei von Ery. Die zentralen Anteile der Leberzellbalken zeigen eine geringe, fein bis mittelgroßtropfige Verfettung sowie mäßig starke Lipofuscinpigmenteinlagerungen. Die Kupfferschen Sternzellen erscheinen gequollen. Sie sind fast alle mit feinkörnigen, eisenreaktiongebenden Pigmenten beladen. Großenteils in der Intermediärzone, aber auch zentroazinös befinden sich mit H.E. dunkelblau anfärbende Kupfferzellen, deren Größe etwa dem Durchmesser von vier Ery. entsprechen. In diesen Zellen lassen sich vereinzelt in der Größeneinheit von Ery. liegende Gebilde erkennen, die miteinander verbunden erscheinen und mit der Reaktion nach Kossa auf Kalk sich tief schwarz anfärben, so daß man eine Verkalkung der Kupfferschen Sternzellen annehmen muß.

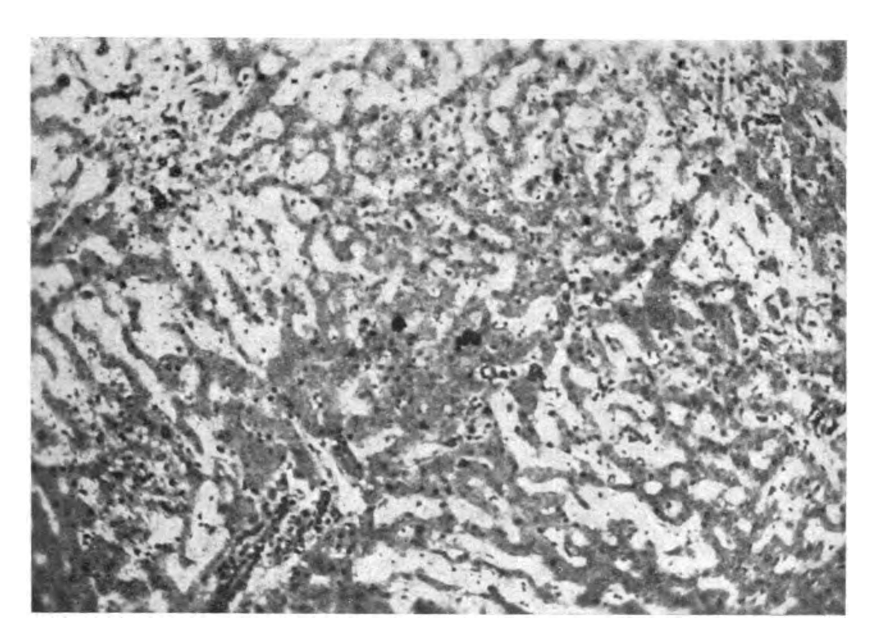


Abb. 1. Leber. 140fache Vergrößerung. Färbung H.E. Verkalkte Kupffersche Sternzellen.

Niere: Hämosiderose mit Ablagerung von fein- und grobkörnigem eisenreaktiongebendem Pigment, vorwiegend in Epithelien der Tubuli contorti. Geringe Ablagerung von Blutpigmenten in den Epithelien der Henleschen Schleifen sowie der Sammelröhren. In den letzteren lassen sich neben der Einlagerung von Eisenpigmenten mit H.E. blau und mit der Reaktion nach Kossa schwarz anfärbende kleine Kügelchen erkennen, die als Kalk angesehen werden.

Nebenmilz: Sie zeigt eine starke Füllung der Pulpastränge mit Ery., während die Sinus relativ blutarm sind und an manchen Stellen zusammengedrückt erscheinen. Das Fasergerüst der Pulpastränge sowie das zirkuläre Fasergerüst der Sinus weist mit der Eisenreaktion nach Turnbull eine blaue Farbe und mit der Kossaschen Reaktion eine schwarze Farbe auf, so daß man an eine Kalk-Eiseninkrustation denken muß.

Die von uns erhobenen Befunde lassen sich, wenn man ihnen keinen Zwang antun will, mit den bisher mitgeteilten Beobachtungen bei hämolytischem Ikterus und Transfusionsschäden nicht vergleichen. Beim hämolytischen Ikterus konnte Siegmund ähnliche Veränderungen in der Leber wie wir beobachten. Die Kupfferschen Sternzellen waren in außerordentlich große und bizarre Gebilde verwandelt, die sich mit Hämatoxylin blauschwarz, mit der Eisenreaktion diffus blau anfärbten und außerdem eine stark positive Fettfärbung — auch nach Entfernung des Eisens mit Oxalsäure — aufwiesen. Er kommt deshalb zu dem Schluß, daß die abgelagerten Stoffe als Lipoideisen aufzufassen sind, welches beim Abbau der roten Blutkörperchen entstanden sein muß. Bei den Transfusionsschäden mit tödlichem Ausgang trat der Tod wenige Stunden bis Tage nach der Überleitung gruppenungleichen Blutes ein. Als Hauptmerkmale waren eine Hämolyse und

allgemeine Blutungsneigungen zu verzeichnen. Eine Ausnahme stellte nur der von Kuczinski mitgeteilte Fall dar, bei dem die Lungengefäße durch feine Thromben verstopft waren. Aber schon Klinger weist darauf hin, daß diese Thrombenbildungen durch Bakterientoxine entstanden sein können, da gleichzeitig eine Gasbrandinfektion bestand. Lemke berichtet über zentrale Leberläppchennekrosen nach Übertragung gruppenungleichen Blutes und folgert daraus, daß neben der Agglutination und Hämolyse noch toxische Einflüsse bei der Übertragung gruppenungleichen Blutes eine Rolle spielen. Auch Zollinger und Masshoff fanden in ihren Transfusionszwischenfällen häufig zentroazinöse Leberzellnekrosen. Wir wissen heute, daß der Transfusion unverträglichen Blutes im pathogenetischen Sinne eine Eiweißvergiftung zugrunde liegt, die, wie auch bei der Myolyse, der Verbrennung, der Eklampsie und beim Ikterus zu einer interstitiellen (vorwiegend serös intertubulären) Nephritis (Zollinger) führt. Weiterhin wissen wir, daß die immer im Vordergrund stehende Hämolyse ihren tieferen Grund in der toxischen Wirkung des durch die Hämolyse frei werdenden Hämoglobins hat. Nach Rasch spielen auch die Allergie und die allergischen Reaktionen bei der Überleitung gruppenungleichen Blutes trotz ihrer anders gearteten Genese eine große Rolle.

Bei uns wurde rund 5000 ccm eines unverträglichen Blutes übertragen. Die Reaktionen auf diese Transfusionen zeigten sich in Schüttelfrösten, Rötung des Gesichtes, Übelkeit mit Erbrechen und Temperaturanstiegen bis zu 39 Grad. Eine Hämolyse wurde jedoch nach Angabe der Stationsärztin nicht beobachtet. Um diesen Befund zu erklären, darf man wohl mit Recht annehmen, daß die im Serum der Patientin vorhandenen Antikörper α und β oder anti-A und anti-B bei der Blutgruppe 0 stark vermindert waren, so daß es nicht zur Agglutination und zur Hämolyse kam. Wenn wir die Antikörperbildung, so wie es Doerr und andere tun, in das RES verlegen, läßt sich auch die relativ gute Verträglichkeit der 17 Transfusionen gruppenungleichen Blutes erklären. Es muß eine Schädigung des RES vorliegen, welche man nach dem Krankheitsbild mit seinem starken Blutzerfall anzunehmen wohl berechtigt ist. Diese latente Schädigung des RES dürfte auch wohl die Antikörperbildung stark vermindert haben. In diesem Sinne wäre auch die Mitteilung von Derra und Wiemer aufzufassen, die bei einer schweren perniziösen Anämie 29 Transfusionen gruppenungleichen Blutes beobachten konnten. Beide Krankheiten, der angeborene hämolytische Ikterus sowie die perniziöse Anämie, gehen mit einem starken Blutkörperchenzerfall einher. Eine Schädigung des RES und Verminderung seiner Tätigkeit als Antikörperbildner kann deshalb als Erklärung für die Verträglichkeit gruppenungleichen Blutes darin gefunden werden. Gestützt wird diese Ansicht durch tierexperimentelle Untersuchungen von Louros und Scheyer, welche fanden, daß Eisen giftig auf das RES wirkt, es zu lähmen und seine Funktion als Antikörperbildner zu hemmen vermag, bevor das Eisen vom RES gespeichert wird. Eine Entscheidung, welcher Art die Kalkinkrustation in den Kupfferschen Sternzellen ist, ist schwer zu treffen. Es scheint jedoch das Nächstliegende zu sein, anzunehmen, daß neben der Schädigung des RES durch den hämolytischen Ikterus die Transfusionen gruppenungleichen Blutes, die wir als Eiweißvergiftung ansehen, als zusätzliche Noxe auf die Kupfferschen Sternzellen gewirkt haben. Ähnliche Befunde wurden von Ceelen und Maly bei Eklampsie, welche wir ja auch als Eiweißvergiftung aufzufassen haben, erhoben. Sie konnten über eine Verkalkung einzelner Leberzellen berichten, welche sie auf eine Eiweißintoxikation mit Veränderung der kolloidchemischen Struktur zurückführten. Diese Veränderung dürfte ihrerseits die Ausfällung von Kalk begünstigt haben. Damit würden wir die Verkalkung — eine dystrophische Verkalkung — in den Kupfferschen Sternzellen als Spätfolge von Transfusionen gruppenungleichen Blutes ansehen müssen.

Literatur.

Beck, A., Münch. med. Wschr. Nr. 30, 1232 (1925). — **Borchers, H.**, Med. Klin., H. 2, 57 (1953). — **v. Brunn**, Zbl. Chir., 69. Jahrg., Nr. 24, 961 (1942). — **Dahr, P.**, Ärztl. Wschr., 1. u. 2. Jahrg., 387 (1946/47). — Ders., u. **Regenbogen, E.**, Blutgruppenbestimmung u. Bluttransfusion. Georg Thieme, Leipzig 1950. — **Doerr, R.**, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle, R. Kraus, P. Uhlenhuth. I. Bd., 2. Teil. Gustav Fischer u. Urban& Schwarzenberg 1929. — **Henke-Lubarsch**, Handb. der spez. path. Anat. u. Histol. I/1, 47 u. 55 (1930.)

Julius Springer, Berlin. — Dies., I/2, 616, 627 u. 393. — Dies., V/1, 178. — **Lemke, R.,** Virch. Arch. 257, 415 (1925). — **Louros, N.,** u. **Scheyer, H. E.,** Die Bedeutung des Reticuloendothelialsystems für das Streptokokkensepsisproblem. Georg Thieme, Leipzig 1928. — **Masshoff, W.,** Zbl. f. Allgem. Path. **76,** 193 (1941). — Ders., Verh. d. Path. Ges. **1937,** 30. Tagg., S. 325. — **Rasch, H. L.,** Ärztl. Wschr. H. 49, S. 1156 (1952). — **Schulten, H.,** Lehrb. d. klin. Hämatologie. Georg Thieme, Leipzig 1943. — **Siegmund, H.,** Zbl. f. Allgem. Path. **33,** 207 (1923). — **Wiemer, P.,** u. **Derra, E.,** Med. Klin. **1,** 174 (1928). — **Zollinger, H. U.,** Dtsch. med. Wschr. 78. Jahrg., S. 847 (1953). — Ders., Anurie bei Chromoproteinurie. Georg Thieme, Stuttgart 1952.

(Aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen.)

Zur Frage der Mediaverkalkung im frühen Kindesalter.

Von **Siegfried Muth.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

Im folgenden soll über einen 6 Wochen alten männlichen Säugling berichtet werden, der neben ausgedehnten Kalkablagerungen in der mittleren Gefäßhaut der Arterien auch Verkalkungen innerer Organe aufwies.

Die Zahl der bisher mitgeteilten Fälle, in denen das Vorkommen von Kalkablagerungen in der mittleren Gefäßhaut der Arterien im Säuglingsalter beobachtet wurde, ist gering.

Der erste Fall wurde durch Durante bekannt. Dieser brachte die Mediaverkalkung der Aorta und Pulmonalarterie eines 17 Tage alten Kindes in Zusammenhang mit der luischen Erkrankung der Eltern. In ähnlicher Weise glaubte auch Verocay, die Syphilis grundlegend für die Verkalkungen der Media verantwortlich machen zu können, und zwar insofern, als die Spirochäten eine Schädigung des elastischen Gewebes und bei den Arterien des muskulären Typus eine solche der Muscularis bedingen könnten.

Weiterhin muß der Fall von Jaffé angeführt werden, bei dem es sich um einen zwei Tage alten Knaben handelte, in dessen Pulmonalarterien sich Nekrosen fanden, die zum Teil verkalkt waren und keine entzündlichen Erscheinungen der Umgebung zeigten. Das histologische Bild glich völlig dem der Adrenalinnekrosen — diese können auch mit ausgedehnten Verkalkungen einhergehen — wie sie von B. Fischer im Tierexperiment durch intravenöse Adrenalingaben in der Muscularis der Arterien hervorgerufen werden konnten. Jaffé wollte die Gefäßwandnekrosen auf toxische oder infektiöse Einflüsse während der Schwangerschaft zurückführen, die er zugleich auch als Ursache für das schwere Hydramnion der Mutter ansah, während er andererseits das Hydramnion allein für die Gefäßwandveränderungen verantwortlich machen wollte.

Surbek beschrieb ein 3 Tage altes Mädchen, bei dem sich eine ausgedehnte Mediaverkalkung in der Aorta und den übrigen großen elastischen Arterien, den peripheren Arterien sowie in starkem Maße in den Kranzarterien fand. Die Intima war meist wenig beteiligt, wie auch die Adventitia geringfügige Veränderungen aufwies. Außerdem fand sich bei dem Kinde eine serofibrinöse Pericarditis, ein akuter infektiöser Milztumor, aus welchem sich Diplokokken züchten ließen, und eine chronische Nephritis. Surbek wollte die Verkalkungen, die sich in der Media der größeren und mittleren Arterien fanden, als Folge der chronischen Nephritis, jedoch nicht als Schädigung der Media durch infektiös-toxische Einflüsse aufgefaßt wissen und reichte seinen Fall daher unter die Kalkgicht im Sinne M. B. Schmidts ein. Wegen der völligen Unversehrtheit des Knochensystems schloß er eine Kalkmetastase aus.

Ebenso wäre der Fall von Forrer anzuführen. Es wird ein 3 Monate alter Knabe beschrieben, der ausgedehnte Verkalkungen der Arterien aufweist. Die Kranzschlagadern waren am hochgradigsten von den Veränderungen betroffen. Die Media war stellenweise

in einen Kalkring umgewandelt, wobei nur die äußersten Schichten frei blieben, die Intima oft stark verdickt. In der Adventitia fanden sich Infiltrate von Plasmazellen, Lympho- und Leukozyten. In der Aorta und Arteria pulmonalis waren die Kalkablagerungen nur geringfügiger Natur. Außer den Verkalkungen fanden sich bei dem Kinde eine geringgradige chronische Glomerulonephritis, eine infektiöse Milzschwellung, Verfettung des Myokards und der Leber und ein Nabelgranulom, wie auch Nekrosen und Verkalkungen der Vena cava inferior. Als Ursache der Entzündung der Arterien vermutete Forrer eine sepsisartige Infektionskrankheit, über deren Erreger keine Anhaltspunkte vorlagen. Die Glomerulonephritis erachtete er lediglich als einen die Störung des Kalkstoffwechsels begünstigenden Faktor.

Es muß auch auf die Arbeiten von Iff, Scheidegger und Donat eingegangen werden.

Bei einem kurz nach der Geburt verstorbenen männlichen Säugling fand Iff ausgedehnte Verkalkungen vor allem in den inneren Schichten der Media, zum Teil auch in der Intima und der Adventitia der Arterien. Auch die Kranzschlagadern wiesen starke Verkalkungen auf, außerdem war Kalk in den Glomeruluskapseln und in den Glomeruli der Nieren, ferner im Zwischengewebe der Nieren, im retroperitonealen Fettgewebe, in den weichen Häuten des Gehirnes, in der Nabelvene und in der Plazenta, wie auch im interlobulären Bindegewebe der Schilddrüse abgelagert. Nekrosen und Granulationsgewebe wurden im untersuchten Falle vermißt. Iff wollte die Verkalkungen als Folge einer angeborenen oder durch das Hydramnion der Mutter bedingten unvollkommenen Ausreifung der Grundsubstanz aufgefaßt wissen.

Im Falle Scheideggers handelte es sich um ein 7 Monate altes männliches Kind, welches nach dem klinischen Bilde den Befund eines frischen Herzmuskelinfarktes bot und an der plötzlich einsetzenden Herzinsuffizienz verstarb. Anatomisch fanden sich ausgedehnte Verkalkungen der mittelgroßen und kleinen Arterien, starke obliterierende Koronararteriensklerose mit Schwielenbildungen im Mykoard neben frischen Herzmuskelnekrosen, wie auch eine akute Blutstauung der Bauchorgane. Die frühesten Kalkeinlagerungen sind, wie aus der histologischen Beschreibung ersichtlich ist, an die Membrana elastica interna oder an die elastischen Lamellen der Media gebunden. Scheidegger glaubte, eigentliche Defekte der elastischen Strukturen und Fasern feststellen zu können und nahm an, daß die Verkalkung eine sekundär dystrophische sei, möglicherweise bedingt durch die Mißbildung des Gefäßaufbaues.

Donat beschreibt ausführlich einen 8 Wochen alten weiblichen Säugling, der ausgedehnte arterielle Mediaverkalkungen aufwies. Die großen Arterien vom elastischen Typ — Aorta und Arteria pulmonalis — waren fast unbeteiligt. Wie im Falle Scheideggers verstarb auch dieses Kind unter dem Bilde einer akuten Herzinsuffizienz, die sich aus der für das Krankheitsbild charakteristischen Häufigkeit und Schwere der Kranzschlagaderveränderungen erklärt. Der histologische Befund des Herzmuskels wies neben frischen größeren Nekrosen mit Verfettung angrenzender erhaltener Myokardabschnitte vielfach kleinere Schwielen auf. Besonderes Augenmerk richtet Donat auf die Koppelung der Mediaverkalkungen mit hochgradigen, obliterierenden endarteriitischen Intimawucherungen, die ganz allgemein die vorwiegend an den muskulären Arterien sich abspielenden Mediaverkalkungen im Säuglingsalter als morphologisch besonderes Krankheitsbild von den entsprechenden Prozessen des Erwachsenen, vor allem auch von der Mediaverkalkung Mönckebergs unterscheidet. Der Versuch Donats, derartige Gefäßverkalkungen im Säuglingsalter, wie sie in allen angeführten Fällen vorlagen, der Mediaverkalkung im Sinne Mönckebergs zuzuordnen, erscheint am ehesten gerechtfertigt. Zugleich ist auch seinem Gedanken zuzustimmen, diese Gefäßveränderungen — Verkalkung der Kranzgefäße, wie der peripheren Körperarterien neben stärksten Intimaproliferationen, Herzmuskelveränderungen (Schwielen und Herzmuskelnekrosen) — wie die gesamte Erkrankung ganz allgemein als ein bis zu einem gewissen Grade morphologisch einheitliches und durch die ausgesprochene Neigung zu stärksten endarteriitischen Intimawucherungen gegen die Mediaverkalkung im Erwachsenenalter (eben im Sinne Mönckebergs) hervorzuheben.

Donat möchte eine Schädigung der elastischen und muskulären Mediaelemente im Rahmen einer Azidose annehmen und stützt sich hierbei auf die experimentell fundierte

Anschauung von **Baló**, das alle jene Faktoren zu Gefäßverkalkungen, auch solchen der Media, führen, die das Säure-Basen-Gleichgewicht des Organismus in Richtung einer Azidose verschieben, wobei er zugleich darauf hinweist, daß bei den im Säuglingsalter vorkommenden arteriellen Mediaverkalkungen allgemein ätiologisch von Fall zu Fall ganz unterschiedliche Momente im Spiele sind.

Bei der histologischen Untersuchung der Arterien konnte er Verquellung der Mediamuskelfasern erkennen, deren Protoplasma dabei ein eigenartiges, trübes, körniges Aussehen zeigte. Auch völlige Nekrosen der mittleren Gefäßhaut wurden von ihm beobachtet, und er nahm eine sekundär dystrophische Verkalkung an, da sich nirgends im Bereiche der intakten Media Kalkablagerungen fanden. Die zusammen mit der Mediaschädigung, nie aber ohne letztere, einsetzende intensive Intimawucherung erschien ihm dabei als kein selbständiger Prozeß, sondern als eine Reaktion auf die regressiven Veränderungen und Verkalkungen in der Media. Da die regressiven Veränderungen und vor allem die Verkalkungen sich praktisch auf die Media beschränken, will Donat seinen Fall von der Gruppe der kindlichen Arteriosklerosen trennen, was bei einigen der anderen zitierten Fälle auch möglich wäre.

Ursächlich wohl am einwandfreiesten geklärt ist der Fall von Schellack, der bei einem 2jährigen Mädchen neben einer chronischen Niereninsuffizienz eine Epithelkörperchenhyperplasie und eine Osteodystrophia fibrosa generalisata feststellte. Die Osteodystrophie wurde als Folge der Epithelkörperchenhyperplasie aufgefaßt, und letztere als Folge der chronischen Niereninsuffizienz angesehen. Ausgedehnte Verkalkungen der Kranzgefäße standen im Vordergrunde sowie Kalkansammlungen im Herzmuskelgewebe selbst. Interessant ist auch hier der klinische Verlauf: das Kind verstarb klinisch unter dem Bilde einer allmählich eintretenden Herzinsuffizienz.

Schwer läßt sich der Fall von Hoelzer beurteilen, der ein 2¾ Jahre altes Mädchen mit einem angeborenen völligen Schilddrüsenmangel beschrieb, welches ausgedehnte Verkalkungen der muskulären Körperarterien aufwies. Obwohl eine Beziehung zwischen Schilddrüsentätigkeit und Kalkstoffwechsel noch nicht einwandfrei erwiesen ist, möchte Hoelzer für seinen Fall eine Verbindung zwischen Schilddrüsenmangel und Arteriosklerose vermuten. Es geht aus den Ausführungen Hoelzers nicht klar hervor, weshalb er die Veränderungen an den Kranzgefäßen und muskulären Körperarterien, die im histologischen Bild ausgesprochene Mediaverkalkungen und Intimaproliferationen zeigen, der Arteriosklerose zuschreibt. Bei einem Vergleich mit dem Falle von Donat zeigen sich große Ähnlichkeiten, und es ist durchaus strittig, ob der Fall Hoelzers nicht mehr der Mediaverkalkung zugeordnet wurden muß. Wegen der auch hier vorliegenden ausgedehnten Verkalkungen der muskulären Körperarterien, wie auch im besonderen der hochgradigen Veränderungen der Kranzarterien und des klinisch bestehenden Bildes einer Herzinsuffizienz schien uns der Fall erwähnenswert.

Im Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg konnten wir einen weiteren Fall von ausgebreiteter arterieller Mediaverkalkung im frühen Säuglingsalter beobachten. Es handelte sich um einen 6 Wochen alten männlichen Säugling, der bis zu seinem Tode nie in ärztlicher Behandlung gewesen und auch von der Mutter weder der Mütterberatungsstelle, noch einer Säuglingsschwester vorgestellt worden war. Während der Gravidität der Mutter wurde die Wassermannsche Reaktion nicht angestellt. Zwei Tage vor dem Tode des Kindes wurde von der Mutter eine Hebamme hinzugezogen, da das Kind angeblich schlecht trank. Der Hebamme fiel die Blässe des Kindes auf, und sie hatte den Eindruck, als ob das Kind Schmerzen im Bauch hätte. Das Kind hatte zwei Tage keinen Stuhl gehabt. Nach dem Bericht der Hebamme verstarb das Kind plötzlich und wurde tot in ein Krankenhaus eingeliefert, welches wegen der unbekannten Todesursache die Obduktion des Kindes veranlaßte.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll:

(Sekt.-Nr. 88/52 Path. Inst. Halle.)

6 Wochen alter männlicher Säugling von 58 cm Länge und 4400 g Gewicht. Pastöser Habitus, sehr blasse Hautfarbe. Ausgedehnte blaßviolette Totenflecke über den Schultern und

im Rücken, die wegdrückbar sind. Totenstarre nicht vorhanden. An den Extremitäten keine Ödeme. Äußere Körperöffnungen und Genitalien bieten nichts Auffallendes.

Schädelsektion: Nasennebenhöhlen und Mittelohren trocken. Durainnenfläche spiegelnd, glatt. Weiche Hirnhaut, zart, durchscheinend. Hirnbasisarterien zartwandig, gut aufschneidbar. Auf zahlreichen Schnitten durch die Hirnsubstanz nichts Auffallendes.

Brusthöhle: Zwerchfellstand rechts 4. Rippe, links 5. Rippe. Keine Ergüsse in den Pleurahöhlen.

Thymus 16 g. Rötlich-graue blasse Schnittfläche.

Herzbeutelinnenfläche spiegelnd, glatt. Wenige Kubikzentimeter klare gelbliche Flüssigkeit im Herzbeutel.

Herz wenig größer als die rechte Faust der Leiche. Auf der Vorderwand des Herzens erkennt man grau-weißliche Stränge, die sich hart anfühlen. Ebenfalls auf der Rückfläche des Herzens sind derartige feine, verhärtete Stränge abzutasten. Die Kranzgefäße lassen sich nicht aufschneiden, ein Lumen ist mit dem bloßen Auge nicht erkennbar. Die Gefäße sind sehr brüchig. Die linke Herzkammer ist sehr weit, zeigt eine abgeplattete Trapekularmuskulatur und eine abgerundete, wie ausgewalzte Herzspitze. Ähnlich ist der Befund an der rechten Herzkammer. Der Klappenapparat des gesamten Herzens ist zart und intakt. Foramen ovale geschlossen.

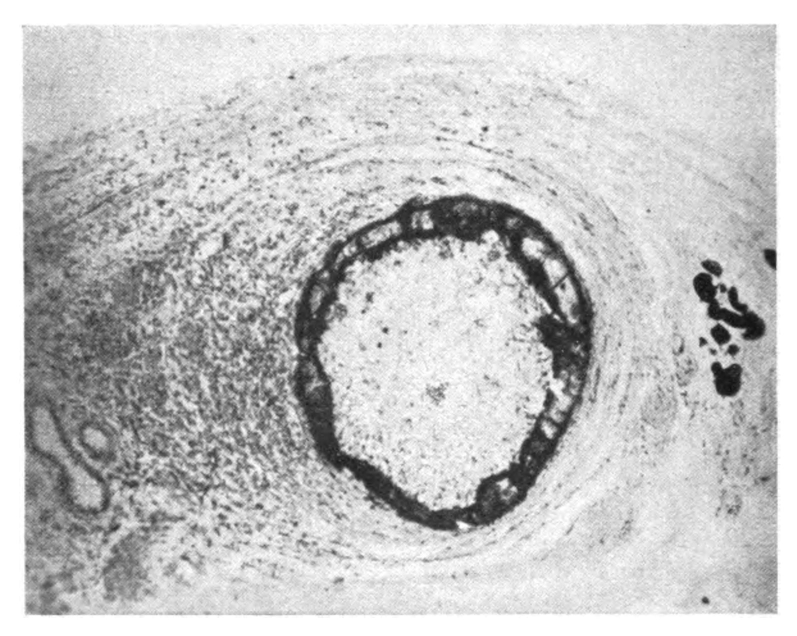


Abb. 1. Ringförmige Verkalkung der Media mit vollständiger Obliteration des Lumens der rechten Kranzarterie. Färbung H.E. Vergr. 75fach.

Im Myokard der linken Herzhinterwand erscheinen auf der Schnittfläche ausgedehnte gelbliche, oberflächlich trockene und gegen die Umgebung eingesunkene Partien im Wechsel mit weißlichen Streifen in der im übrigen blaßroten Muskulatur. Die Veränderung ergreift nicht das Kammerseptum.

Gefäßsystem: Die Aorta ist glatt und elastisch in ihrem gesamten Verlauf. Unterhalb der Teilungsstelle der Aorta in die beiden Art. iliacae erscheinen die weiter zur Peripherie führenden Arterien starrwandig. Die Arterien der oberen Körperhälfte erweisen sich als völlig normal.

Die Lungen sind gut lufthaltig, ihre vorderen Ränder wenig gebläht. Im Lungengewebe sind keine Verdichtungsherde zu tasten oder zu sehen. In den Bronchien kein abnormer Inhalt. Die hinteren Partien der Lungen sind etwas dunkler gefärbt. Von der Schnittfläche läßt sich wenig schaumige Flüssigkeit abstreifen.

Bauchhöhle: Bauchfell spiegelnd und glatt. Zartes großes Netz. Milz 10 g. Spiegelndglatte Kapsel, wenig gespannt, von der Schnittfläche Substanz abstreifbar.

Etwas weiter Magen mit breiigem, weißlichem Inhalt. Schleimhaut gut gefältelt, rötlichgrauweiß. Der Dünndarm stellenweise stark gebläht, mit demselben Inhalt wie Magen, zum Teil jedoch gallig verfärbt. Die Schleimhaut weißlichgrau. Im Dickdarm blasse, wenig gerötete Schleimhaut. Pankreas grauweiß, derb.

Leber 130 g. Spiegelndglatte Leberkapsel. Verwaschene Schnittfläche. Gallenblase zartwandig, Gallenwege gut aufschneidbar. Nebennieren je 1 g, gelbliche Fleckung der Rinde, grau-

weißes Mark. Nieren je 20 g, leicht zu entkapseln, fötale Lappung noch erkennbar. Nierenbecken und Ureteren grauweißliche Schleimhaut.

Genitalien dem Alter des Kindes entsprechend entwickelt.

Überall graurotes Wirbelkörpermark. Die Knochenknorpelgrenze der Rippen ist scharf und geradlinig, ebenfalls die Knochenknorpelgrenze zwischen Diaphyse und Epiphyse des rechten Oberschenkelknochens.

Mikroskopische Untersuchungen:

Aorta an mehreren untersuchten Stellen: regelrechter Gefäßaufbau, kein krankhafter Befund erkennbar.

Kranzgefäße: Die Media sämtlicher Verzweigungsäste beider Kranzarterien ist fast vollständig ersetzt durch breite Kalkspangen bzw. gröbere Kalkschollen. Reste der Mediamuskulatur sind nicht mehr zu erkennen. Dabei treten erhebliche Intimaproliferationen in Erscheinung, welche das Gefäßlumen teilweise bis auf einen schmalen Spalt verschließen. Am inneren Rande der Kalkschollen erkennt man gelegentlich Fragmente der Elastica interna. In der Adventitia treten sehr oft lymphohistiozytäre Infiltrate auf. Im Sudanschnitt keine Fettablagerungen nachweisbar (Abb. 1 u. 2).

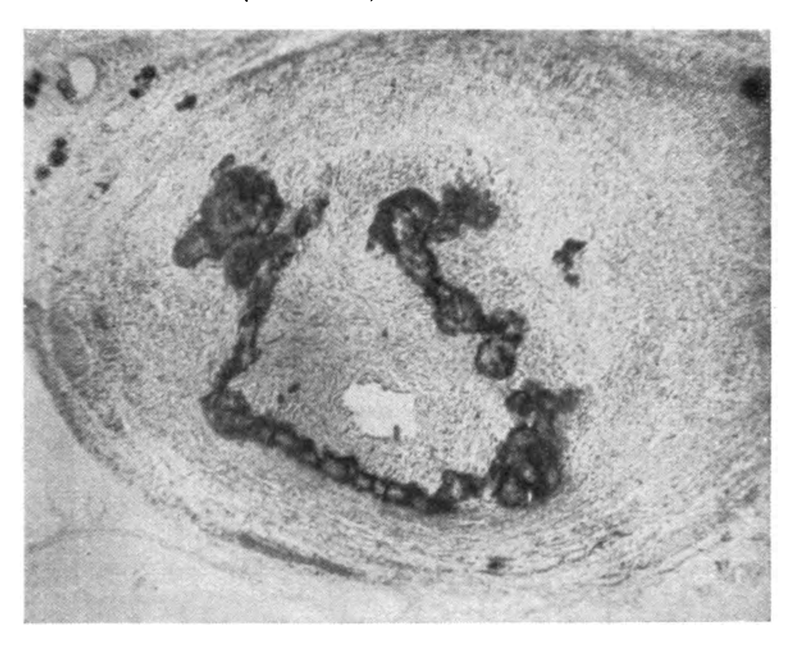


Abb. 2. Ablagerung von Kalkschollen in der Media bei stärksten Intimaproliferationen. Vergr. 45fach.

Art. iliacae: In der Media zahlreiche ungleiche große Kalkschollen, die sich bandförmig zusammenfügen. Geringe Intimaproliferationen.

Art. femorales: Die Muskulatur der Media ist in großer Ausdehnung durch Kalk ersetzt, der sich an die Elastica interna anlagert. Ausgedehnte Intimaproliferationen. Die Adventitia, die sonst keine Veränderungen zeigt, von einzelnen Rundzellen durchsetzt.

Art. tib. ant.: Auch hier ist die Media größtenteils verkalkt. Die Arterien der oberen Körperhälfte erscheinen im histologischen Bilde unverändert, ebenfalls die Hirnbasisarterien.

Lunge: Lungengewebe gut lufthaltig. In einzelnen Alveolengruppen erscheinen massenhaft abgeschilferte Alveolarepithelien. In den Ästen der Art. pulmonalis erscheint die Elastica interna an verschiedenen Stellen deutlich fragmentiert. Gelegentlich finden sich den Elasticafragmenten anliegend Riesenzellen. Mitunter lagert sich Kalk in feinen Spangen an diese Elasticafragmente an.

Nieren: Akute Hyperämie der Nieren. Vereinzelt finden sich vollständig verkalkte Glomeruli neben zahlreichen Kalkablagerungen im Zwischengewebe. In den Nierenarterien ist die Media ebenfalls durch Kalk ersetzt, die Intimaproliferation geringfügig (Abb. 3). Nebennierenarterien zeigen eine ringförmige Verkalkung der Media, dabei eine erhebliche Adventitiaverdickung und Intimawucherung.

Schilddrüse keine Kalkeinlagerungen.

Epithelkörperchen lassen keine Kalkablagerungen und Veränderungen erkennen.



Thymus: Gut ausgebildete Mark- und Rindensubstanz. Im Mark zahlreiche Hassalsche Körperchen, von denen vereinzelte verkalkt sind.

Herzmuskulatur: Neben frischen Herzmuskelnekrosen ausgedehnte zellreiche Herzmuskelverschwielung. Keine Kalkablagerungen in der Muskulatur.

Leber: Außer einer akuten Hyperämie unregelmäßige mittelgroßtropfige Verfettung der Leberzellen. Keine Kalkablagerungen.

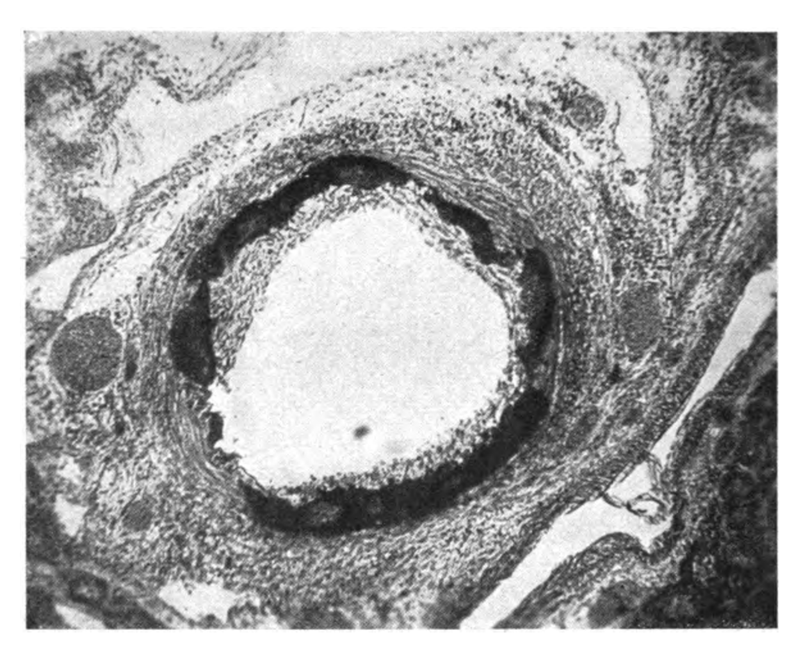


Abb. 3. Nierenarterie. Ausgedehnte Verkalkung der Media bei nur geringer Intimaproliferation Vergr. 75fach.

Es handelt sich in dem eben beschriebenen Fall um ausgedehnte Verkalkungen der Herzkranzgefäße sowie der Arterien der unteren Körperhälfte. Die Arterien der oberen Körperhälfte wurden frei von Kalk und unverändert gefunden, ebenso wie die Aorta. In der Media der Nierenarterien fanden sich ebenfalls ausgedehnte Verkalkungen, wie auch in den Nebennierenarterien. In den Ästen der Art. pulmonalis erschien die Elastica interna an verschiedenen Stellen deutlich fragmentiert, und der Kalk lagerte sich in feinen Spangen an die Elasticafragmente an. In den Nieren traten vereinzelt Glomeruli, die verkalkt waren, in Erscheinung. Ebenfalls wurden zahlreiche Kalkablagerungen im Zwischengewebe der Nieren gefunden. In der Hinterwand des linken Ventrikels wurde neben einem frischen Herzmuskelinfarkt eine ausgedehnte ältere Herzmuskelverschwielung gefunden. Als Folge des frischen Herzmuskelhinterwandinfarktes bei der starken Verengerung und Verkalkung der Kranzgefäße ist der plötzliche Tod des Kindes ohne weiteres erklärbar. Leber, Milz und Nieren ließen dabei die Zeichen einer akuten Blutstauung erkennen.

Ein Vergleich mit den bisher mitgeteilten Fällen zeigt, daß die anatomischen Veränderungen sich vorwiegend in der Media abspielen, und diese mit einer Intimaproliferation mehr oder weniger starken Grades einhergehen können. Dabei ist darauf hinzuweisen, daß bei den Gefäßveränderungen in besonders starkem Grade die Kranzschlagadern befallen werden, wobei es zu schweren Ernährungsstörungen des Herzmuskels kommt. Gerade der Befall der Kranzgefäße und die bei den Mediaverkalkungen im Kindesalter auftretenden Intimawucherungen erlauben es, dem Prozeß eine Sonderstellung im Rahmen der Mediaverkalkung im Sinne Mönckebergs einzuräumen.

Primäre Medianekrosen, wie sie Jaffé, Verocay, Forrer, Scheidegger und Donat beobachten konnten, sahen wir in unserem Fall nicht. Auch von Mißbildungen des Gefäßsystems nach Scheidegger haben wir uns nicht überzeugen können, hingegen jedoch

davon, daß die ersten Kalkablagerungen, wie wir es an den Lungenschlagadern erkennen konnten, an die fragmentierte Elastica interna gebunden sind. Die dabei auftretenden Riesenzellen möchten wir als Fremdkörperriesenzellen auffassen.

Wie aus den eingangs mitgeteilten Fällen wohl zur Genüge hervorgeht, muß an einer Vielfältigkeit der ätiologischen Momente, die zu den Mediaverkalkungen im Säuglingsalter führen können, festgehalten werden. In unserem untersuchten Fall kann hierzu überhaupt wenig gesagt werden. Wir haben keinen Anhalt, welche von den uns bisher bekanntgewordenen Faktoren, die zu derartigen Gefäßverkalkungen führen können, im Vordergrunde standen. Lediglich konnten wir einige dieser Faktoren mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen. Vigantol wurde dem Kinde nicht gegeben. Eine Nierenerkrankung im Sinne einer zumeist beobachteten chronischen Nephritis bestand nicht, auch keine Epithelkörperchenhyperplasie, wie sie meist bei der Ostitis fibrosa auftritt (Fall Schellack). Zeichen einer bestehenden Lues waren bei dem Kinde nicht aufzufinden.

Die Möglichkeit, daß im Rahmen einer Azidose eine Schädigung der elastischen und muskulären Mediaelemente statthaben kann, sei nicht bestritten. Merkwürdig erscheint uns nur die Tatsache, daß bei den im Säuglingsalter immerhin recht oft auftretenden Azidosen, wie sie durch alimentäre Intoxikationen hervorgerufen werden, das Krankheitsbild, wie wir es beschrieben haben, selten vorkommt.

Zusammenfassung.

1. Beschrieben wird ein Fall von arterieller Mediaverkalkung eines 6 Wochen alten männlichen Säuglings, bei dem die Arterien der unteren Körperhälfte ausgedehnte Verkalkungen aufwiesen, und die Kranzschlagadern besonders stark befallen waren. Die Aorta fand sich frei von Veränderungen, dagegen fand sich in der Art. pulmonalis die Elastica interna fragmentiert, und an diese Fragmente Kalk angelagert.

2. Es wird dem Gedankengange Donats zugestimmt, dies Krankheitsbild, welches in einer hochgradigen Mediaverkalkung mit obliterierenden endarteriitischen Intimawucherungen einhergeht, als ein dem Kindesalter eigentümliches herauszustellen.

3. Ätiologisch war eine Klärung des Falles nicht möglich.

4. Hervorzuheben sei, daß der Tod durch einen frischen Herzmuskelinfarkt eintrat, wobei zugleich auf die Schwere der Kranzschlagaderveränderungen hingewiesen wird.

Literatur.

Baló, J. v., Frankf. Z. Path. **52,** 205 (1938). — **Durante,** Ref. bei Posselt, Ergebn. v. Lubarsch-Ostertag **13,** 346 (1909). — **Donat, R.,** Z. f. d. ges. Inn. Med. **1**/1946, 68. — **Fischer, B.,** Verh. d. XXII. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden 1905, S. 235. — **Forrer,** Inaug.-Diss., Zürich 1930. — **Hoelzer, H.,** Beitr. path. Anat. **104,** 289 (1940). — **Ilf, W.,** Virchows Arch. **281,** 377 (1931). — **Jaffé, R.,** Frankf. Z. Path. **15,** 118 (1914). — **Mönckeberg, J. G.,** Virchows Arch. **171,** 141 (1903), 216, 408 (1914). — **Scheidegger, S.,** Frankf. Z. Path. **54,** 442 (1940). — **Surbek, K.,** Zbl. Path. **28,** 25 (1917). — **Schellack,** Z. Path. Anat. **103** (1939). — **Verocay, J.,** Frankf. Z. Path. **24,** 109 (1921).

(Aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen.)

Über Schimmelmykosen
(als Beitrag zur Kenntnis der Pilzerkrankungen).

Von **Hans Joachim Reiss.**

Mit 8 Abbildungen im Text.

Erkrankungen durch Pilzinfektionen — Mykosen (Virchow) — spielen in der menschlichen Pathologie im allgemeinen keine große Rolle, und doch kommen sie häufiger vor, als man gewöhnlich annimmt. Sie können dem Kliniker, aber auch dem Pathologen

diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Es wird vielleicht von beiden Seiten zu wenig daran gedacht, so daß oft genug eine kulturelle Untersuchung des Materials, die zur Identifizierung und Klassifizierung der Fungi unerläßlich ist, verabsäumt wird.

I.

Eine beträchtliche Zahl verschiedener Pilze ist heute als pathogen erkannt (Brumpt, Neveu-Lemaire; Mohr, Hoffmeister, Schmid u. v. a.). Für den Mediziner ergeben sich damit Schwierigkeiten hinsichtlich einer befriedigenden Nomenklatur der pathogenen Pilzarten (Hoffmeister, Mohr) und Charakterisierung der Mykosen, die u. a. aber auch nach histologischen Gesichtspunkten bisher nicht befriedigen kann.

Bei uns haben — abgesehen von der Gruppe der Hautpilze — Infektionen durch Aktinomyzeten, die eine Mittelstellung zwischen Bakterien und Pilzen einnehmen, durch Schimmelpilze und Soor, weniger durch Sproßpilze eine Bedeutung. Wir müssen aber nach den Erfahrungen der letzten Jahre, zum Teil wohl auch als Folge des Krieges, in unseren Breiten ebenfalls mit vielerlei selteneren Pilzinfektionen rechnen. Erinnert sei in diesem Zusammenhang nur an die Beobachtungen von Fischer (Coccidioidomykose), Bruns (Torulose), ebenso Wegmann und Hoffmeister; Kirsch, früher schon Schultz (Histoplasmose), Hoffmeister (wilde Kahmhefe), Rossier und Wegmann (Geotrichose) und Stampfl (tumorartige Mucormykose); aber auch das Auftreten einer Paracoccidiose wäre bei uns möglich (Ickert).

In neuerer Zeit ist besonders die Klinik an den Mykosen interessiert worden. Allgemein wird eine Zunahme der Pilzerkrankungen festgestellt. Das mag einmal auf der verbesserten klinischen Diagnostik beruhen. Andererseits wird von vielen Seiten auf die Gefahr hingewiesen, daß es als Folge der antibiotischen Therapie durch Störungen der normalen Symbiontenflora zu Virulenzsteigerungen und zur Invasion ubiquitär vorhandener, bisher harmloser Saprophyten (besonders auch am Beispiel des Soor und der Schimmelpilze) kommen kann, bzw. daß Antibiotika die stärkere Ausbreitung der Mykose bewirken (Mohr, Hoffmeister, Schmid, Vivell und Germer, Wegmann, Zimmermann u. v. a.). Woods, Manning, Patterson und Durham sahen 25 Fälle von klinischer Moniliasis bei Erwachsenen im Gefolge therapeutischer Gaben von Antibioticis. Bakteriostase ist offenbar mit besseren Wachstumsbedingungen für Pilze verbunden.

Diese Tatsache ist im übrigen nicht neu, sondern wurde bereits durch Saxer bei seinen experimentellen Untersuchungen zur Pneumonomykosis aspergillina (1896/1900) festgestellt; Saxer fiel darüber hinaus schon damals die bakteriostatische Wirkung der Schimmelpilze auf (vgl. Reiss).

Von besonderer Bedeutung und in vieler Hinsicht von Interesse, naturgemäß zugleich mit erheblichen diagnostischen Schwierigkeiten verknüpft ist die Kenntnis der generalisierten Pilzerkrankungen, d. h. solcher, die nicht nur an der Haut (Dermatomykosen) oder an einzelnen inneren Organen oder an solchen mit gelegentlicher Hautbeteiligung (z. B. Torulose, Mucormykose) vorkommen, sondern an zahlreichen inneren Organen und zugleich an der Haut (Candida albicans, Sporotrichose, Geotrichose, Histoplasmose, Coccidioidomykose, Blastomykose [süd- und nordamerikanische Form] [Hoffmeister]). Die Möglichkeit einer derartigen Generalisation bzw. auch Metastasierung ist praktisch bei allen Pilzinfektionen gegeben und schon aus der Vergangenheit durchaus bekannt (Aktinomykose; Soorsepsis zum Beispiel).

In seltenen Fällen kann sogar einmal eine Doppelinfektion mit verschiedenen Pilzen vorliegen (Nicod u. Mitarb.: Pneumonomykose durch Aspergillus fumigatus und Mucor pusillus Lind; eigene Beobachtung: Soor und Aspergillus).

Noch immer sind aber unsere Kenntnisse über die Bedingungen, unter denen es zu einer Pilzinfektion kommt, als lückenhaft zu bezeichnen. Ebenso wie die banalen Keime, bevorzugen die Pilze bestimmte Gewebe, in denen sie das geeignete Nährmedium finden. Sie sind darüber hinaus befähigt, unter besonderen Umständen aber auch in jedem nur möglichen Organ aufzutreten.

Das klinische und anatomische Bild der Mykosen kann daher sehr mannigfaltig sein.



Denken wir an Pilzerkrankungen der Lunge zum Beispiel, so ist ihre Ähnlichkeit mit Kavernen, käsigen Infiltraten und fibrösen Indurationen bei Tuberkulose, aber auch mit dem Bild von Abszessen, Gangränherden, lobärer Pneumonie, Pneumonokoniosen, lymphogranulomatösen und tumorösen Veränderungen bekannt, neuerdings noch ergänzt durch Erkrankungen wie Toxoplasmose und Viruspneumonien.

Der Pilzbefall des Zentralnervensystems kann sich als Tumor, Abszeß, Meningitis oder Enzephalitis manifestieren.

Andererseits können Erkrankungen des Magendarmtraktes, der lymphatischen und blutbildenden Organe, des Herzens (Endocarditis mycotica), der Nebennieren, der Urogenitalorgane oder der Haut das Bild beherrschen.

Bei jeder ätiologisch ungeklärten Erkrankung sollte daher heute stets das Vorliegen einer Mykose in Erwägung gezogen werden, zumal Pilzinfektionen oft chronisch und lange Zeit symptomarm verlaufen, nur gekennzeichnet durch eine zunehmende Kachexie.

Der Pathologe sieht sich ebenfalls Schwierigkeiten gegenüber, kann doch der makro- und mikroanatomische Befund äußerst wechselvoll sein, abhängig von der Art der Mykose, des befallenen Gewebes, der Reaktionsbereitschaft und -fähigkeit des Organismus, der Dauer der Infektion und der therapeutischen Beeinflussung. Hinzu kommt noch der Umstand, daß die Pilze bei der Sektion oft nicht mehr auffindbar sind, wofür es verschiedene Gründe geben kann (vgl. Wegmann; Ormerod und Friedman). Die Pilzinfektionen beanspruchen somit auch seitens des pathologischen Anatomen großes Interesse; der Hauptwert kommt dabei den Kenntnissen der sehr verschiedenartigen Gewebsreaktionen zu.

II.

Die Erkrankungen durch Schimmelpilze sind am längsten und besten bekannt. Die Geschichte ihrer Bearbeitung ist umfangreich und mit Namen wie Virchow, Grohé, Lichtheim, Grawitz, Baumgarten, Ribbert, Saxer u. v. a. verknüpft.

Von Virchow (1856) stammt die erste exakte wissenschaftliche Beschreibung einschlägiger Fälle beim Menschen. Seitdem wissen wir, daß den bis dahin als Saprophyten bei Mensch und Tier bekannten Schimmelpilzen vielfach pathogene Bedeutung zukommt, und daß ihr Befall innerer Organe auch beim Menschen nicht nur harmlose, sondern unter Umständen ernste, zum Tode führende Allgemeinerkrankungen hervorrufen kann.

In der Folgezeit wurden eine große Zahl von Beobachtungen beim Menschen mitgeteilt und das Tierexperiment weitgehend zur Klärung strittiger Fragen herangezogen. Dabei ging es besonders um die Frage der primären oder sekundären Natur der Mykosen, die zu einem heftigen Meinungsstreit wurde. Während Saxer vor allem für die primär schädigende Rolle der Schimmelpilze eintrat, hat schon Podack vor ihm den vermittelnden Standpunkt, der auch heute zu teilen ist, vertreten.

1931 hat Wätjen bei der Bearbeitung des Handbuchkapitels über Pneumonomykosen die reichen Erkenntnisse kritisch gesichtet.

Den in der Zwischenzeit nur vereinzelt vorliegenden Mitteilungen (Lapham, Grawatsch) ist jetzt wieder eine große Zahl von Veröffentlichungen gefolgt, besonders aus dem Ausland, die ein Hinweis sind auf die Bedeutung, welche die durch Schimmelpilze hervorgerufenen Mykosen beanspruchen. Zu einem großen Teil wird für die Zunahme der Erkrankung, wie bereits erwähnt, eine vorangegangene antibiotische Therapie verantwortlich gemacht (Mohr, Hoffmeister, Schmid, Zimmermann; ferner Cawley, Ross, Körtge, Schnyder, Wybel u. v. a.).

Auffallend war und ist bis heute geblieben, daß Schimmelmykosen trotz des ubiquitären Vorkommens der Pilze in der Umgebung des Menschen und der dadurch gegebenen Infektionsmöglichkeiten nicht häufiger auftreten. Selbst wenn man die für das Angehen einer Schimmelpilzinfektion vorausgegangene primäre Gewebsschädigung als notwendig annimmt (z. B. Tuberkulose und chronische Erkrankungen der Lunge, allgemeine Abwehrlosigkeit des Organismus und andere Faktoren), ist bei der Häufigkeit derartiger Prozesse die im Verhältnis dazu relativ selten zu beobachtende Pilzinfektion verwunderlich. Offenbar muß als weiterer Faktor noch eine besondere Gewebs- und Organdisposition für das Zustandekommen einer Mykose von Bedeutung sein, worauf schon Lichtheim seinerzeit hingewiesen hat und wie auch die vielfaltigen Tierexperimente mit Schimmelpilzen (Baumgarten, Ribbert, Saxer) ergeben haben.

Aus einer Reihe verschiedener Pilzerkrankungen, die wir in den letzten Jahren beobachten konnten, sei über einige **Schimmelmykosen** berichtet und insbesondere zur Frage der Generalisation, die bei Aspergillusinfektionen bisher wenig bekannt ist, ein Beitrag geleistet. Zugleich ergibt sich die Gelegenheit, kurz auf die Vielfalt der geweblichen Reaktionen bei Pilzeinwirkungen einzugehen.

1. Die **eine Beobachtung** betrifft eine 28jährige Frau, die an einem Typhus abdominalis in der 4. Woche verstarb, nachdem es während des Krankenlagers zu einem Abortus gekommen war. Die Sektion (Sekt.-Nr. 782/49) ergibt neben dem Grundleiden im linken Lungenoberlappen einen 4 cm langen, 2 cm breiten keilförmigen, streifigen Herd von fester Konsistenz und blauroter Farbe, der makroskopisch als septischer Infarkt imponiert. Die gut aufschneidbaren Lungenarterienäste erweisen sich jedoch als frei von Embolien, auch werden keine Thrombosen im Körper gefunden.

Die histologische Untersuchung des Herdes (Abb. 1) zeigt eine infarktartig-scharf begrenzte Nekrose des Lungengewebes mit massenhaften Schimmelwucherungen vom Typ des Aspergillus. Dichte Pilzmyzele finden sich im Bereich der Bronchialwandungen, von denen aus die Pilze ohne jede Hemmung in das angrenzende Lungengewebe eindringen, unter Durchwachsen der Alveolarwände und mit zahlreichen Einbrüchen in Gefäße. Abgegrenzt wird der Herd durch einen Wall von meist zerfallenden Leukozyten, an den sich nach peripher eine schmale Zone von Granulationsgewebe anschließt, das reichlich fettführende Zellen enthält.

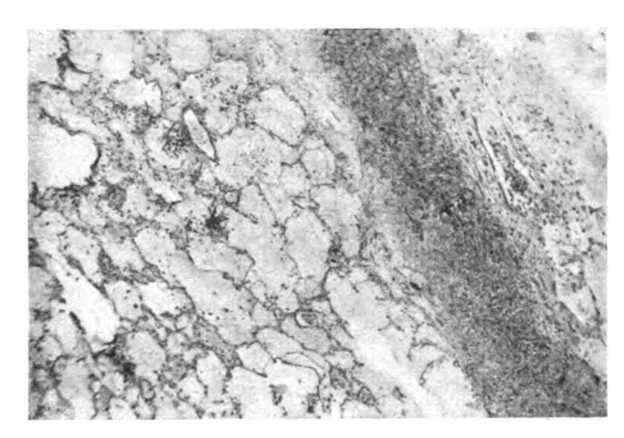


Abb. 1. Sekt.-Nr. 782/49. Lunge. Infarktartiger pneumonomykotischer Herd (Aspergillus). H.E. 46×.

Bei diesem charakteristischen Bild einer Pneumonomykose, wie es jedem Pathologen geläufig ist, sei nur kurz hingewiesen auf die schwierige Entscheidung, ob die Nekrose des Lungengewebes primär durch die Pilze verursacht ist oder ob sekundär die Pilze in einem Infarkt zur Absiedlung gekommen sind.

Die Frage des **Metastasierungsvermögens** von Schimmelpilzwucherungen läßt nach folgender Fall aufwerfen:

2. Bei einem 38jährigen Mann, der an einer Panmyelopathie bei Myeloblastenleukämie nach antibiotischer Behandlung (12 Mill. E. Penicillin, 3 g Streptomycin) verstorben war, findet sich (Sekt.-Nr. 928/51) — außer agranulozytotischen Geschwüren in Mundhöhle, Rachen, Ösophagus und Darmtrakt — als Nebenbefund in der Lunge ein kirschgroßer, nekrotischer, graugelblicher, scharf begrenzter Herd ziemlich dicht unter der Pleura, dessen Konsistenz käseartig-krümelig ist, und der eine geringe zentrale Einschmelzung zeigt. Die durchgeführte Frischuntersuchung ergibt Schimmelpilze vom Aussehen des Aspergillus. Fruktifikationsorgane sind nicht auffindbar.

Im Schnittpräparat geht die dichte Schimmelwucherung ausweislich der E.v.G.-Färbung von einem kleineren Bronchus aus, umgeben von aleukozytären chronischen Pneumonien. Bemerkenswert sind die starken Einbrüche der Pilze in nur unvollständig

thrombosierte Gefäße, besonders Venen, deren Wandung rücksichtslos durchwachsen und zerstört wird (Abb. 2) sowie das Fehlen einer leukozytären (Agranulozytose!), aber auch stärkeren geweblichen Reaktion in unmittelbarer Nachbarschaft der Myzele, zu der der Organismus offenbar nicht mehr befähigt war.

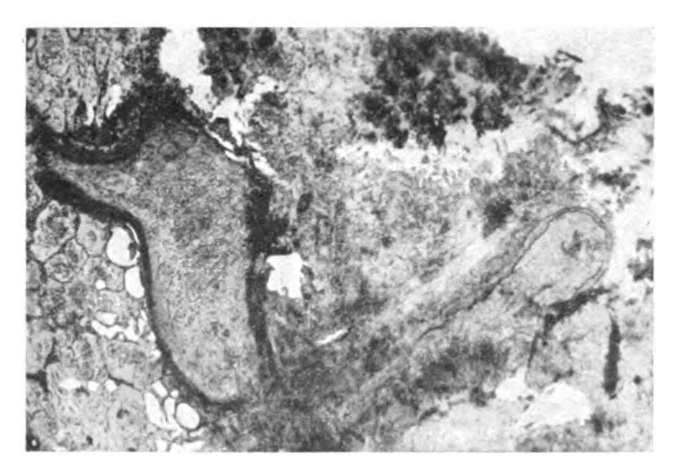


Abb. 2. Sekt.-Nr. 928/51. Lunge. Aspergillusmykose mit Einwachsen der Pilzfäden in Gefäße. E.v.G. 60×.

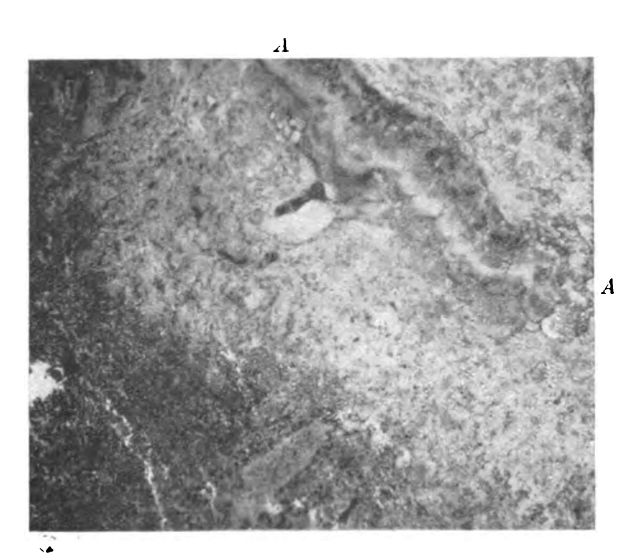


Abb. 3. Sekt.-Nr. 928/51. Milz. Pilzwucherungen (Aspergillus) (*A*) in einem anämischen Infarkt. H.E. 60×.

In einem bohnengroßen frischen anämischen Infarkt der vergrößerten **Milz** (410 g) stellt sich ein dichter Wall von teilweise nekrotischen und zerfallenden kurzen Pilzfäden dar, vor sich eine Zone verflüssigender Nekrose (Abb. 3). In der Struktur gleichen die mit Hämatoxylin blau angefärbten Pilze dem Aspergillus des Lungenherdes, wenn auch Zerfallserscheinungen sich daran bemerkbar machen.

Die Angaben über das Vorkommen von Pilzherden in der Milz sind vor Jahren Gegenstand lebhafter Diskussionen gewesen. Nanta und Emile-Weil hatten die Selbständigkeit einer chronischen isolierten Aspergillose der Milz (mykotische Splenomegalie) als eigenes Krankheitsbild mitgeteilt und aus solchen Milzen einen Aspergillus gezüchtet. Auch Askanazy und Jaffé (Splenic mycosis) haben diesen Befund teilweise bestätigt, aber doch schon die ätiologische Bedeutung der Pilze für eine Splenomegalie nicht als sicher erwiesen angesehen. Nach

Kraus' Untersuchungen handelt es sich bei den fadenförmigen Gebilden um ein hämoglobinogenes Pigment, ein Eisenphosphat, das in Infarktnarben und alten Hämatomen gefunden wird. Sternberg lehnt die Pilznatur der fädigen Gebilde ab. Naegeli bezweifelt das Vorkommen einer Aspergillose der Milz, zumal das histologische Bild durch das Auftreten der Gandy-Gamma-Knötchen charakterisiert sein soll; er glaubt, daß es sich dabei um eisen- und kalkinkrustierte Fibrillen oder ähnliches handelt, die man nicht selten in der Milz sieht. Lubarsch weist kritisch zur Frage Kalk-Eiseninkrustationen — Schimmelpilzbefunde darauf hin, daß zweifellos positive Pilzzüchtungsbefunde (Jaffé) vorliegen, daß aber die ursächliche Bedeutung und Häufigkeit dieser Befunde noch keineswegs abgeklärt ist. Bauer und Abrikossoff berichten ebenfalls über Schimmelpilzfunde in chronischen Splenomegalien, die auch kulturell gezüchtet wurden. Sie treten aber ebenso wie Oberling für die sekundäre saprophytische Natur dieser Pilzvorkommen ein.

Eine weitere Schwierigkeit des sicheren Nachweises liegt darin begründet, daß sich auch Pilzfäden gelegentlich mit Eisen (Nanta) und mit Kalk und Eisen inkrustieren können, wie es von den Pneumonomykosen bekannt ist (Wätjen).

In unserem Fall lassen sich Kalkeiseninkrustationen und fibröse Knötchen in der Milz nicht nachweisen. Es liegt zweifelsohne eine Schimmelwucherung mit Zerfallserscheinungen in einem frischen Infarkt vor. Die kulturelle Züchtung ist nicht gelungen. Bakteriologische Untersuchung der Milz: Lediglich gramnegative Stäbchen.

Die sicher noch zu Lebzeiten des Patienten in die Milz gelangte Pilzabsiedlung ist am zwanglosesten als embolisch entstanden, als hämatogene Metastase, von dem Lungenherd aus zu deuten.

Die Mitteilungen Zimmermanns über Aspergillus-Endokarditis nach langdauernder antibiotischer Behandlung weisen aber ebenso auf die Möglichkeit einer embolischen Verschleppung von Pilzen bei mykotischer Endokarditis hin.

Demnach ist auch bei den Schimmelmykosen durchaus die Möglichkeit gegeben, daß metastatische Absiedlungen in den inneren Organen auftreten können. Als Primärherd kommen vor allem die Lungen (vgl. Fall Linck), seltener wohl Endokard oder Darm (Paltauf) in Betracht.

III.

Schon früher ist vor allem von französischen Autoren (Dieulafoy, Chantemesse und Widal, Rénon, Gaucher und Sergent) über ein Krankheitsbild berichtet, das als Allgemeinerkrankung durch Schimmelpilzinfektion gedeutet und wegen vieler Ähnlichkeiten mit einer Tuberkulose als Pseudotuberkulose bezeichnet wurde. Diese trat insbesondere bei bestimmten Berufszweigen (Taubenmäster, Haarkämmer usw.) auf, in denen Gelegenheit für eine Schimmelinfektion gegeben war. Anatomisch ist das Krankheitsbild nur schwach gestützt durch einen Sektionsfall von Rénon. Saxer und Wätjen haben dazu eingehend kritisch Stellung genommen.

Es gibt aber exquisit chronische Verlaufsformen der Pneumonomykosen, die mit Kavernenbildung und narbig-fibrösen Ausheilungszuständen einhergehen können, und die dem Bild einer Tuberkulose täuschend ähnlich sind. Besonders schwierig ist die Beurteilung dann, wenn gleichzeitig tatsächlich eine Kombination mit Tuberkulose vorliegt.

Auch die bei den früheren Tierversuchen nach Injektion von massiven Sporenaufschwemmungen regelmäßig zu beobachtenden knötchenförmigen Gewebsveränderungen wurden bekanntlich als Pseudotuberkulose bezeichnet (Grawitz, Saxer). Diese Knötchen bestanden meist aus Pilzfäden und nekrotischen Gewebszellen; bei subakutem und subchronischem Verlauf sahen Grawitz u. a. auch reaktive Entzündungen um diese Herde.

Die nachfolgende Beobachtung[1]) ist Anlaß, zur Frage einer durch Aspergillus hervorgerufenen **Pseudotuberkulose** — als rein deskriptiv angewandtem Begriff — und der **generalisierten Aspergillose** beim Menschen Stellung zu nehmen.

3. 59jährige Frau: G. M.[2]). In letzter Zeit Magenbeschwerden und Lumbago. Seit 10 Jahren Asthma bronchiale; Behandlung mit Ephedrintropfen. Auch die Großmutter

1) Dieser Fall insbesondere wurde neben anderen Beobachtungen auf der Tagung der Med.-wiss. Gesellschaft für theoretische Medizin an der Univ. Jena am 25. April 1953 mit Abbildungen und Belegpräparaten vorgetragen (Zbl. Path. **90**, 7/8, 341 [1953]).

2) Für die Einsichtnahme in die Krankengeschichten, die nur im Auszug wiedergegeben werden, bin ich den Herren Direktoren der Univ.-Augenklinik (Prof. Dr. Clausen), der I. Med. Klinik der Universität (Prof. Dr. Gobet) und der Univ.-Hautklinik (Prof. Dr. Grüneberg) sehr zu Dank verpflichtet.



hatte ein Asthmaleiden. Familienvorgeschichte und eigene Anamnese sonst ohne Besonderheiten.

Seit Dezember 1951 krank. Im April 1952 Auftreten von Fieber und eines Hautausschlages zunächst an den Armen, der sich über Brust und Bauch auch auf die unteren Extremitäten ausdehnt. Die Effloreszenzen beginnen punktförmig, zeigen Bläschenbildung, Verkrustung und Geschwürsbildung, vereinzelt später auch Vernarbung. Fast gleichzeitig Abnahme des Sehvermögens und Augenerkrankung.

Aufnahme am 20. 5. 1952 in der Univ.-Augenklinik Halle. Hier finden sich ein Ulcus corneae und eine Iritis mit Sekundärglaukom auf dem linken Auge; gleichzeitig Katarakt.

Wegen der ausgedehnten Pyodermien am ganzen Körper ambulante Untersuchung in der Univ.-Hautklinik Halle. Diagnose: Ektymaartige Pyodermien (bei Sepsis?). Kein Anhalt für Pemphigus.

Augenbefund zunächst als septische Iritis (Hypopyonkeratitis) gedeutet.

Septische Temperaturen schwankend zwischen 37 und 40°. BSR 35/71 mm. WaR. negativ. Blutbild: Anämie (65% Hb, 2,6—3 Mill. Ery.), Leukozytenzahl schwankend zwischen 5200 und 8600, davon 64—83% Segmentkernige, 1% Eosinophile, geringe Linksverschiebung. Außer der lokalen Behandlung 6 Mill. E Penicillin i.m. ohne Erfolg.

Bei einer wegen des Asthmaleidens durchgeführten ambulanten Röntgenkontrolle der Lungen (II. Med. Klinik der Universität) wird eine exsudative Lungentuberkulose festgestellt; gleichzeitig angeblich Tbc.-Bazillen im Sputum gefunden! Daraufhin wird das Vorliegen einer metastatischen Iritis tuberculosa angenommen. Zwei nochmalige Sputumkontrollen danach ergeben keine Tbc.-Bazillen. Auf dem rechten Auge entwickelt sich in der nasalen Fundusperipherie ein graugelblicher chorioiditischer Herd mit Ablatio der benachbarten Retina.

7. 6. 1952. Verlegung wegen Lungentuberkulose in die I. Med. Klinik der Universität Halle. Aufnahmebefund (gekürzt): Stark reduzierter Ernährungs- und Kräftezustand. Mäßige Dyspnoe. Pyodermien an allen Extremitäten. Keine Lymphknotenschwellungen. Lungen: Geringe Atemexkursionen, sonorer Klopfschall, rechts oben vorn mäßige Dämpfung. Herz: Aktion leicht unregelmäßig, vereinzelt Extrasystolen, Töne rein. Leib weich, Milz nicht vergrößert, Leber zwei QF unter dem Rippenbogen tastbar. Während der Untersuchung spannt Patientin stark. Zentralnervensystem o. B.

Anhaltend erhöhte, zeitweise septische Temperaturen. BSR 69/96 mm. Hämaturie. Im Blutbild Anämie und geringe Leukopenie (Segmentkernige 46%, Eosinophile 2%, leichte Linksverschiebung). Ekg.: Rechtsbetontes Herz ohne sichere Anzeichen für Myokardschaden. RR 110/65 mm Hg.

Der erneut zugezogene Dermatologe kann jetzt ein papulo-nekrotisches Tuberkulid nicht ausschließen, da die Erscheinungen nunmehr vorwiegend an den Streckseiten lokalisiert und auch an den unteren Extremitäten aufgetreten sind. Dagegen spricht jedoch die starke Verkrustung.

Röntgenaufnahme der Lungen (Dr. Matzel): Rechter Hilus hochgezogen. Rechts hinter der 2. Rippe, im 2. ICR und hinter der 3. Rippe gleichmäßig dichte, unregelmäßig begrenzte, daumenballengroße Verschattung. Weichstreifige Zeichnung von da zum oberen Hiluspol. Zarte Trübung lateral im 3. ICR. Links medial hinter der 3. vorderen Rippe und lateral im 3. ICR je eine kirschgroße zarte Trübung. Beurteilung: Infiltrativer rechtsseitiger Lungenobergeschoßprozeß mit linksseitigen Streuherden bei Emphysem und Asthma (wahrscheinlich Tuberkulose).

Mehrere Sputumuntersuchungen auf Tbc.-Bazillen trotz energischen Suchens negativ.

Behandlung u. a. mit 2,1 Mill. E Penicillin, 43 g Elcosin ohne Einfluß auf die Erkrankung und die erhöhten Temperaturen. Die Dermatologen entschließen sich jetzt doch für ein papulonekrotisches Tuberkulid. Die Ophthalmologen können sich nicht sicher auf einen tuberkulösen Prozeß festlegen.

Am 21. 6. 1952 wegen Verschlechterung des Augenbefundes Rückverlegung in die Univ.-Augenklinik.

Epikritischer Schlußbericht der I. Med. Klinik der Universität (Dr. Matzel): Der bestehende infiltrative Lungenprozeß konnte ätiologisch nicht sicher erkannt werden. Haut- und Augenbefund werden von den Fachvertretern als septische Metastasen aufgefaßt. Das Vorliegen eines papulo-nekrotischen Tuberkulids ist jedoch nicht ausgeschlossen.

Es besteht nunmehr eine metastatische Iridocyclitis auch des rechten Auges. Anhaltende septische Temperaturen zwischen 37—39,6°. Blutbild: Leukopenie, Segm. 59%, Ly. 28%, Linksverschiebung mit 10% Stabk. Blutkultur: nur Staphylococcus albus; zweimal negativ. Moro negativ. Behandlung mit Bluttransfusionen, 5,5 Mill. E Depotpenicillin, Streptomycin, 220 g Elcosin, 30 g Supronal und schließlich Aureomycin ohne jeglichen Einfluß und Erfolg.

Die Zunahme der Hauterscheinungen erfordert am 5. 7. 1952 Aufnahme in die Univ.-Hautklinik. Befallen sind jetzt vor allem Beine, Brustpartie und Gesicht. Dichtstehende, etwa kleinfingernagel- bis zehnpfennigstückgroße erodierte Stellen, zum Teil mit Krusten bedeckt, relativ scharf begrenzte Randbezirke. Daneben gleichgroße narbig abgeheilte Herde, zum Teil

papulös erscheinend. Am linken Unterschenkel mehrere bis pflaumenkerngroße kutane Infiltrate, über denen die Haut eine braunrote oder hellrote Färbung mit leichter Schuppung zeigt. Die verkrusteten Herde zeigen bei Palpation auffallend wenig Infiltration. Intrakutanproben auf Tbc. negativ. Sputumuntersuchung mehrfach negativ. Blutbild: 4600 Leukozyten, davon 80% Segm. Urin: Eiweiß positiv, Hämaturie. Teilweise Besserung der Hauterscheinungen unter Lokalbehandlung mit Borprotargol.

Trotz Fortbehandlung mit Penicillin und Aureomycin Anhalten des septischen Zustandsbildes und zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Terminal Feststellung eines Aszites. Tod am 19. 7. 1952.

Die Sektion (Sekt.-Nr. 644/52) erfolgte unter der klinischen Diagnose: „Kreislaufschwäche, Herdpneumonien bei fraglichem papulo-nekrotischem Tuberkulid oder septischen Hautmetastasen.“ Exsudative Lungentuberkulose (?).

Aus dem Sektionsbefund sei das Wesentliche wiedergegeben:

Allgemeine Kachexie und Anämie.

Lungen: Im vorderen mittleren Drittel des rechten Oberlappens unterhalb der Pleura unscharf begrenzter, walnußgroßer, graugelblicher, auf der Schnittfläche trockener, käsig-krümeliger Herd mit mehrfachen darin sichtbaren kleinkavernösen bis senfkorngroßen Einschmelzungen, umsäumt von einer hyperämischen, hepatisierten Zone. Ein kirschgroßer käsiger Herd gleicher Farbe und Konsistenz im seitlichen oberen Drittel des linken Unterlappens. Mehrere kleinere käsige Streuherde in beiden Lungenoberlappen. Chronisch-eitrige Bronchitis und Kapillarbronchitis mit Ausbildung von zylindrischen Bronchiektasen in allen Lungenlappen. Chronisches Lungenemphysem. Pulmonaltheromatose. Entzündliches Ödem der Lungen. Konfluierte Herdpneumonien besonders in beiden Unterlappen. Leicht lösbare Pleuraverwachsungen über beiden Lungen. Fibrinöse Pleuritis über dem Herd im rechten Oberlappen und über beiden Unterlappen. Keine subpleuralen Kalkherde oder solche in den tracheobronchialen Lymphknoten.

Bauchfell und Mesenterium, besonders die Serosa der Beckenorgane, übersät von miliaren gelbweißlichen, teilweise verkästen und konfluierten Knötchen. Großes Netz aufgerollt, dicht durchsetzt von ebensolchen Knötchen. 500 ccm leicht trüber, bräunlicher Aszites. Im Dünndarm mehrere quergestellte, bis 3 cm lange Schleimhautulzera mit gallig imbibierten fetzigen Nekrosen des Ulkusgrundes; kleinere bis linsengroße ebensolche Geschwüre vereinzelt im Colon ascendens. Eine deutliche Lymphangitis tuberculosa in der Serosa über den Darmgeschwüren fehlt.

Linke Nebenniere enthält am lateralen Rand einen kirschkerngroßen, etwas unscharf begrenzten, graugelblichen käsigen Herd. Entfettung der Nebennierenrinde.

Die Nieren zeigen einzelne grauweißliche, kleinfleckige Infiltrate im Bereich der Rinde und den Befund der trüben Schwellung.

In der Muskulatur der rechten Herzkammer fällt unter dem Endokard ein graugelblich verfärbter, unscharf begrenzter, mandelkerngroßer Bezirk auf, der als ein junges Schwielengewebe imponiert. Die rechte Herzkammer ist erweitert, ihre Muskulatur kaum hypertrophiert. Das Herzmuskelfleisch zeigt in Flachschnitten eine feinfleckige Verschwielung. Klappen- und Segelapparat zart, ohne Auflagerungen.

Blaßrotes Wirbelkörpermark. Atrophie der Milz (50 g). Subakute Blutstauung der Leber (1150 g). Gehirn ohne krankhafte Veränderungen. Keine Thrombosen. Keine Lymphknotenvergrößerungen oder -verkalkungen. Die übrigen Organe makroskopisch ohne Besonderheiten. Muskulatur frei von Veränderungen.

Die Haut des Rumpfes und der Extremitäten, besonders der Beine, ist besetzt von zahlreichen bis fingernagelgroßen, zum Teil leicht erhabenen, mit gelblichen Krusten belegten Erosionen, unter denen eine bis in die Subkutis reichende Infiltration besteht; daneben finden sich auch ebensolche in Abheilung begriffene schmutzig-graurote Herde.

Auf Grund des für eine Tuberkulose sprechenden Gesamtbefundes wird zunächst eine rechtsseitige exsudative Lungentuberkulose mit Streuherden in beiden Lungen, eine Bauchfell- und Darmtuberkulose angenommen. Auch die seitens der Klinik als papulo-nekrotisches Tuberkulid angesprochenen Hauterscheinungen scheinen sich zwanglos so einordnen zu lassen.

Eine bakteriologische und kulturelle Untersuchung des Materials wird aus diesem Grunde nicht veranlaßt.

Erst die mikroskopische Untersuchung führt zu der Feststellung, daß mit Sicherheit in keinem der Organe eine Tuberkulose vorliegt.

(Färbungen: H.E., Sudan III, E.v.G., Kresylechtviolett, nach Gram, nach Ziehl-Neelsen; Eisenreaktion. Gefrier- und Paraffinschnitte.)

Lungen: Bei dem Herd aus dem rechten Oberlappen handelt es sich statt der erwarteten käsigen Pneumonie feingeweblich um eine ausgedehnte Nekrose des Lungengewebes. Einbeziehung der Bronchien und zahlreicher thrombosierter Gefäße in die Nekrose. Alveolengerüst und Interlobulärsepten darin ebenso wie die Gefäßwände zum Teil noch schattenhaft erkennbar. Färbbarkeit der elastischen Fasern erhalten. Alveolen angefüllt mit homogenem, krümeligem Material, darin noch sichtbare Zellschatten von zerfallenden Erythrozyten und Leukozytenkerntrümmer.

Der durch die ungewöhnliche Nekrose gegebene Verdacht (Wätjen) auf Vorliegen einer Schimmelmykose läßt sich sehr bald und an weiteren Stücken bestätigen. Insbesondere in der Wand der schon makroskopisch festgestellten kleinkavernösen Einschmelzungen finden sich dichte Rasen von Pilzmyzelen, die in die Höhlen einwachsen und diese teilweise ausfüllen, andererseits aber, offenbar ohne jede Hemmung, durch die Alveolarwände hindurch in das angrenzende Lungengewebe flächenhaft eindringen (Abb. 4). Bemerkenswert auch das rücksichtslose Durchwachsen der Pilze durch Gefäßwände.

Die Pilzfäden sind blau (mit H.E.) und hellstahlblau (mit Kresylviolett) gefärbt, deutlich septiert und doppelt konturiert, die einzelnen Glieder verschieden lang, auch in der Dicke wechselnd und bisweilen leicht kolbig aufgetrieben. Sie sind breiter als Soorfäden, vielfach verästelt, bilden dadurch ein dichtes Fadengewirr, bisweilen regelrechte Büschel von Fäden, die teilweise auch eine radiär angeordnete Lagerung erkennen lassen. Die Färbung nach Gram fällt nur bei einzelnen Stücken schwach positiv aus. Fruktifikationsorgane werden nicht, Sporen nicht mit Sicherheit gefunden.

Nach den morphologischen Merkmalen und dem Vergleich mit anderen Beobachtungen (Wätjen) handelt es sich um einen Schimmelpilz von der Art des Aspergillus, sehr wahrscheinlich um einen Aspergillus fumigatus, der bekanntlich am häufigsten beim Menschen und hier in den Lungen vorkommt.



Abb. 4. Sekt.-Nr. 644/52. Rechte Lunge. Pneumonomykosis aspergillina. Flächenhaft sich ausbreitende Pilzwucherung, rechts mit Durchdringung eigner in die Nekrose ein bezogenen Arterie (A). H.E. 220×.

Die weiteren Befunde lassen sich kurz zusammenfassen.

Die von Schimmelmyzelen erfüllten Höhlen erweisen sich als nicht vorgebildet, so daß hier eine Einschmelzung des Gewebes durch die nekrotisierende Pilzeinwirkung anzunehmen ist. Daneben sieht man aber verschiedentlich in der Nekrose Pilzwucherungen in erweiterten Bronchien und Bronchiolen; in solchen ist die erste Ansiedlung des Schimmels wahrscheinlich erfolgt.

Der Aspergillus läßt in den großen Myzelen ein üppiges Wachstum deutlich erkennen, doch kann man in einiger Entfernung davon auch in Gruppen und einzeln liegende Fäden mit Zerfalls- und Auflösungserscheinungen nachweisen. Man hat den Eindruck, daß sie schrumpfen, sich blasser anfärben und einfach auflösen oder sich auch zu zarten spindeligen Gebilden umwandeln.

In einiger Entfernung von den Pilzrasen ist ein aus teilweise zerfallenden und verfetteten Leukozyten bestehender Wall feststellbar, der die Nekrose gegen das angrenzende, chronisch-pneumonisch veränderte Lungengewebe demarkiert. Im Grenzgebiet sieht man eine stärkere Wucherung von Bindegewebszellen und chronisch-entzündliche interstitielle Veränderungen mit Übergängen zur Fibrose, Zerstörung des elastischen Fasergerüstes, Kollapsatelektase und -induration des Lungengewebes. Die Alveolarsepten sind hyperämisch. Es finden sich auch reichlich Blutungen in die Alveolen. Chronische karnifizierende Pneumonien wechseln mit

eitrigen Herdpneumonien, die teilweise auch der Nekrose verfallen. Darin sind dann mehrfach Pilzbesiedlungen feststellbar. Andere Alveolengruppen enthalten ein fibrinöses und eiweißreiches Exsudat sowie reichlich verfettete desquamierte Alveolarepithelien. Schleimpfröpfe in einzelnen Bronchiektasen enthalten ebenfalls Pilzfäden. In ihrer Nachbarschaft haben sich in der Wandung von Bronchiektasen granulomartige Zellwucherungen mit uncharakteristischen Riesenzellen entwickelt.

Die weiteren Veränderungen betreffen die Gefäße, die teilweise über die Nekrose hinaus thrombosiert und stellenweise selbst in Nekrose übergegangen sind. Andere Gefäße zeigen Thrombenorganisation, Obliteration und Kanalisation. Hämosiderinablagerungen und Verkalkungen von Alveolarsepten vervollständigen das Bild.

Alle anderen Lungenherde, auch die als tuberkulöse Streuherde angesprochenen, weisen im wesentlichen die gleichen Veränderungen auf. In den meisten Infiltraten läßt sich ein Pilzmyzel in einem kleinen Bronchus als Mittel- und Ausgangspunkt der Nekrose auffinden. Aber es gibt auch Bilder ausgesprochener Pilzgranulome, wobei sich um ein kleines Pilzgeflecht ein zellreiches Granulom aus Leukozyten und gewucherten Bindegewebszellen entwickelt hat.

Zusammengefaßt zeigen die Lungen also den Befund einer disseminierten chronischen Pneumonomykosis aspergillina.

Schwierig zu entscheiden ist die Frage nach dem Alter der Veränderungen, auch der Herde zueinander. Man wird nicht fehlgehen, im rechten Oberlapper den Primärherd anzunehmen, von dem aus alle anderen Infiltrate durch eine bronchogene Streuung[1]) entstanden sind.

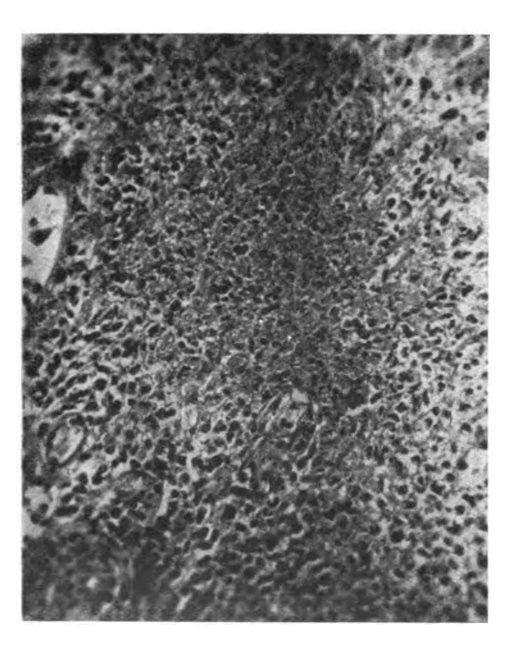


Abb. 5. Sekt.-Nr. 644/52. Dünndarm. Knötchenförmige Nekrose und Granulombildung in der Submukosa. H.E. 240×.

Am Darm zeigen sich bis tief in die Submukosa reichende Geschwüre, deren Ränder glatt und kaum unterminiert sind. Der Geschwürsgrund belegt von fetzigen, mit Gallenfarbstoff durchtränkten Nekrosen, in denen sich neben Fibrin, Zell- und Gewebsdetritus auch Rasen teilweise nekrotischer Pilzfäden vom gleichen Aussehen wie in den Lungen finden. Die Nekrosen sind gegen die Umgebung demarkiert von einem schmalen Saum zerfallender lipoidführender Zellen, auch Leukozyten, an den sich eine Zone starker Wucherung ortsständiger lympho- und histiozytärer Zellen vom Aussehen eines gefäßarmen Granulationsgewebes anschließt. Diese Zellwucherung greift im Bereich der Submukosa über die Geschwürsränder hinaus und findet sich auch im Zwischengewebe der dadurch aufgetriebenen und verbreitert erscheinenden inneren Muskelschicht. Subserosa nur gering rundzellig infiltriert. Keine Darmperforation. In der Submukosa sind in diese Zellwucherung zahlreiche knötchenförmige, von Fibrin, Zell- und Kerntrümmern durchsetzte Nekrosen eingestreut, um die sich epitheloide Zellformationen bilden, so daß gewisse Ähnlichkeiten mit einem spezifischen Granulom bestehen (Abb. 5). Pilzfäden und Sporen werden in diesen Knötchen jedoch vergebens gesucht. Dagegen gelingt in einem zelligen Thrombus eines kleinen submukösen Gefäßes der Nachweis einiger Pilzfäden.

Die knötchenförmigen Gebilde vom Bauchfell und großen Netz erweisen sich als Nekrosen und Granulome aus gewucherten Bindegewebszellen mit spärlicher Leukozytenbeimengung. Im großen Netz liegt ein mit flächenhaften und fleckförmigen Nekrosen sowie Fibrinexsudation einhergehender Entzündungsprozeß vor mit starker Wucherung von Histiozyten und Fibroblasten, die sich um die reichlich Kerntrümmer enthaltenden, teilweise käseartigen Nekrosen knötchenartig formieren (Abb. 6). Bemerkenswert ist die Neigung zur Riesenzellbildung und ein Reichtum an Schaumzellen. Am stärksten ist der Prozeß in der Subserosa ausgeprägt, greift aber auch flächenhaft auf das Fettgewebe über. Die Gefäße sind maximal erweitert und blutgefüllt, ihre Endothelien geschwollen und in Ablösung. Spärliche Blutungen in das Gewebe. In Stufenserien gelingt vereinzelt in Gefäßen der Nachweis von Pilzfäden, während Sporen ins-

---

1) Nach Lang und Grubauer und nach allgemeiner Erfahrung scheint auch eine derartige Ausbreitung der Schimmelpilze nur recht selten vorzukommen.

besondere in den Nekrosen nicht mit Sicherheit identifizierbar sind. Die gleichen Veränderungen finden sich auch im Mesenterium. Mesenteriallymphknoten frei von Nekrosen und Granulomen, jedoch Befund des Sinuskatarrhs.

Der als käsiger Tuberkel angesprochene Herd in der Nebenniere (Abb. 7) erweist sich als eine unregelmäßige begrenzte, vorwiegend im Kapselgewebe lokalisierte, heftige entzündliche Gewebsreaktion, einhergehend mit starker Fibrinexsudation und einer gefäßarmen Granulationsgewebsbildung mit darin eingestreuten Nekrosen. Keine Abszesse. Vorherrschen gewucherter lympho- und histiozytärer Zellelemente, die manchmal knötchenartig um Nekrosen und Gefäße

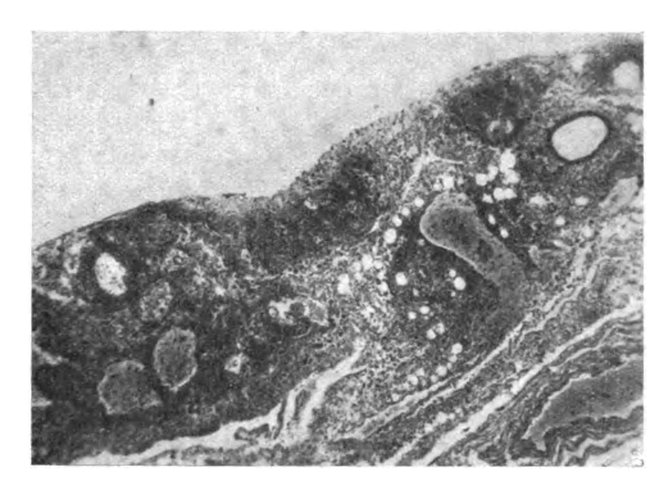


Abb. 6. Sekt.-Nr. 644/52. Großes Netz. Produktive mit knötchenförmigen Nekrosen einhergehende Entzündung. H.E. 46×.

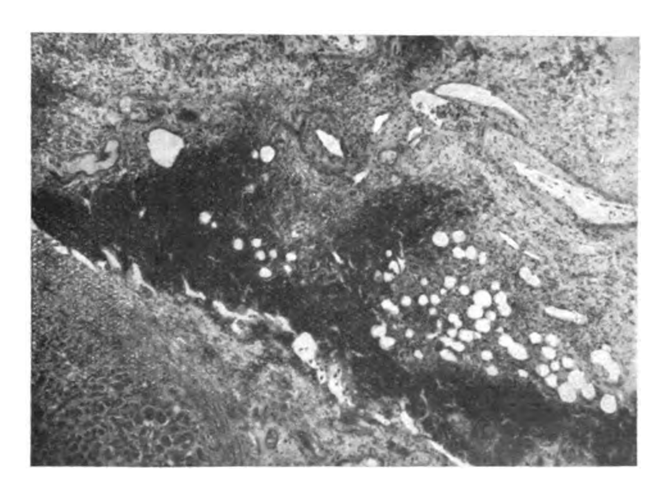


Abb. 7. Sekt.-Nr. 644/52. Linke Nebenniere. Produktive granulomatöse Entzündung mit starker Fibrinexsudation im Kapselgewebe. Nekrose der Nebennierenrinde. H.E. 46×.

formiert sind. An einzelnen Arterien auch endarteriitische Veränderungen. Vielfach Neigung zur Riesenzellbildung mit polymorph gestalteten Kernen, jedoch keine Langhansschen oder Fremdkörperriesenzellen. Die angrenzende Nebennierenrinde weist infarktartige Nekrosen auf, verbunden mit starker Fibrindurchtränkung des Gewebes.

In der Niere nur wenige herdförmig-interstitielle granulomatöse Zellwucherungen im Rindenbereich, gruppiert um Harnkanälchen und unter Einbeziehung und Nekrose derselben. Auch hier Auftreten uncharakteristischer Riesenzellen. Glomerula unverändert. Hämaturie und stärkere Eiweißausscheidung nicht feststellbar. Kein Pilznachweis in den Herden.

Von der Haut werden mehrere Infiltrate, meist frischer Stadien, untersucht. Die Herde ähneln in Form und Konsistenz gummösen Infiltrationen, Durchmesser bis 1,5 cm, unter Einbeziehung des subkutanen Fettgewebes in den Prozeß. Die Epidermis erweist sich über den Herden

als defekt. Es liegen oberflächliche Ulzerationen vor mit Bildung eines krustösen Fibrinschorfes, der reichlich zerfallende Leukozyten und Rasen kurzer, verfilzter feinfädiger Pilze (kein Aspergillus) enthält. In anderen Stücken intra- und subepidermale rein leukozytäre Abszesse; Epidermis darüber in Nekrose übergegangen. Im Corium ebenso wie im subkutanen Fettgewebe neben fleckförmigen und flächenhaft ausgebreiteten Nekrosen mit reichlich darin enthaltenen Kerntrümmern großartige Granulombildungen (Abb. 8) aus gewucherten Histiozyten, lymphoiden Rundzellen, Riesenzellen, Fibroblasten, Plasmazellen und fettspeichernden Zellen, jedoch nur spärlichen, meist zerfallenden Leukozyten. Keine Abszeßbildung. Vermehrte Mitosen sind auffallend. Vielfach sieht man in dem großzelligen Granulomgewebe knötchenförmige, an Kerntrümmern reiche käsige Nekrotisierungen, um die sich die umgebenden Zellen epitheloidzellig anordnen.

Der Herd in der Muskulatur der rechten Herzkammer schließlich zeigt die schon in allen Präparaten gesehene produktive Entzündung und Gewebswucherung besonders eindrucksvoll. Herzmuskelfasern fragmentiert und auseinandergedrängt, diffus feintropfig verfettet mit allen Zeichen starker Schädigung und des Unterganges (Aufquellung, Verlust der Querstreifung, Karyolyse, Kernpyknose). Im Zwischengewebe Entwicklung eines Granulomgewebes aus gewucherten Histiozyten, Fibroblasten, Plasmazellen und lymphoiden Rundzellen, reich an fettführenden Mikro- und Makrophagen und zahlreichen (zum Teil myogenen?) Riesenzellen, die

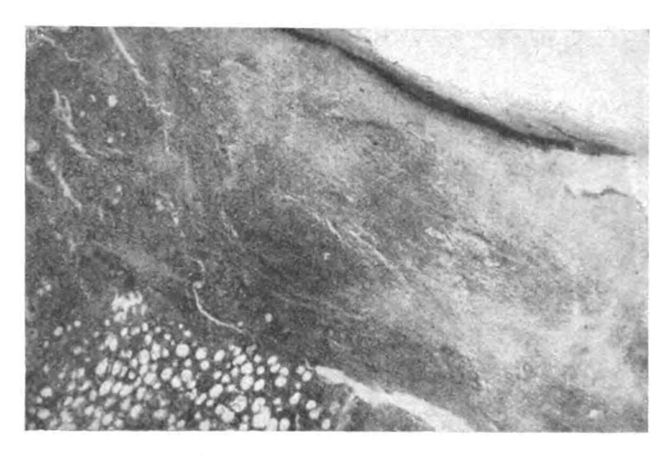


Abb. 8. Sekt.-Nr. 644/52. Haut (Oberschenkel). Oberflächliche Ulzeration und Verkrustung. Nekrosen und Granulome im Corium und in der Subkutis. HE. 26×.

vereinzelt auch mehrkernig sind und an Fremdkörperriesenzellen erinnern. In das Granulom herdförmig eingestreute miliare knötchenartige Nekrosen mit Zell- und Kerntrümmern. In einem Schnitt schließlich finden sich kurze, doppelt konturierte, von einer mehrkernigen Riesenzelle aufgenommene Pilzfäden.

Die feingewebliche Untersuchung aller übrigen Organe ergibt keine in diesem Zusammenhang erwähnenswerten Veränderungen.

Die Augen wurden histologisch nicht untersucht, da die Herausnahme unterbleiben mußte. Das Vorliegen eines mykotischen Prozesses daran wurde retrospektiv seitens der Klinik jedoch als möglich zugegeben.

Ergänzt sei noch, daß nur in den Lungen sich vielfach Ketten- und Haufenkokken fanden, sonst aber in keinem Organ bakterioskopisch Bakterien oder Tb.-Bazillen nachgewiesen werden konnten, trotz aller darauf verwendeten Mühe. Auch die intensive Suche nach Pilzfäden und Sporen blieb erfolglos, bis auf die positiven Befunde in den Lungen, in Herzmuskel, Darm und Netz. Manche zuerst als Sporen (Durchmesser 2,5—3 μ) angesprochene Gebilde in den knötchenförmigen Nekrosen konnten nicht mit Sicherheit als solche erkannt werden.

Übereinstimmend ergeben sich somit in allen befallenen Organen Befunde, die durch Nekrosen und eine heftige, chronisch-entzündliche Gewebsreaktion produktiver Art mit Granulombildung gekennzeichnet sind. Exsudative Vorgänge treten dahinter zurück.

Neben flächenhaften und knötchenförmigen Nekrosen findet sich eine Zellwucherung, in der Histiozyten, lymphoide Zellen, Plasmazellen und Fibroblasten vorherrschen; Riesen-

zellen und lipoidführende Makrophagen sind reichlich zu beobachten. Leukozyten kommen nur spärlich vor. Manche dieser Herde erinnern durchaus an spezifische Granulome, sind aber sicher davon abzugrenzen.

Eine befriedigende ätiologische Deutung des Krankheitsbildes erschien nicht ohne weiteres möglich, zumal bakteriologische und kulturelle Untersuchungsergebnisse nicht zur Verfügung standen.

Für das Vorliegen einer Agranulozytose ergaben sich, auch unter Berücksichtigung des klinischen Befundes und des Blutbildes, keine Hinweise (bei der Aspergillose wird eine leichte Leukopenie angegeben [Mohr]).

Der chronisch-septische Verlauf der Erkrankung im klinischen Bild und das Auftreten von als Metastasen eines vorerst nicht näher erkannten Primärherdes zu deutender Veränderungen in zahlreichen Organen sprach trotz der negativen Blutkulturbefunde und der postmortal in den Schnittpräparaten ergebnislosen Bakteriensuche am ehesten für einen septisch-pyämischen Prozeß. Dieses um so mehr, als in den Lungen Bronchiektasen bestanden, die als Ausgangspunkt einer allgemeinen Sepsis in Betracht kamen.

Andererseits war das Vorliegen einer Überempfindlichkeitsreaktion auf dem Boden einer vorhandenen allergischen Erkrankung (Asthma bronchiale) in Erwägung zu ziehen. Eine Periarteriitis nodosa, an die ebenfalls hinsichtlich des Grundleidens gedacht werden mußte (vgl. Bahrmann), war auszuschließen. Auch eine mögliche Beeinflussung der anatomischen Veränderungen durch die vorangegangenen therapeutischen Maßnahmen hatte dabei Berücksichtigung zu finden.

Der Gesamtbefund sprach jedoch nicht für eine Septico-Pyämie mit einem banalen Eitererreger.

Das Bestehen einer ausgedehnten, kurz nach Krankheitsbeginn bereits durch die Röntgenuntersuchung sichergestellten Pneumonomykose ließ dagegen im Verein mit den makro- und mikroanatomischen Veränderungen und den — wenn auch spärlichen — Pilzbefunden die Annahme zu, daß es sich um eine generalisierte, chronisch-septisch verlaufene Infektion mit Schimmelpilzen handeln könnte.

Abgesehen von den eingangs erwähnten Fällen sogenannter Pseudotuberkulose beim Menschen gibt es, im Gegensatz zu den zahlreich beschriebenen Schimmelmykosen einzelner Organe, worunter die Pneumonomykosen entsprechend ihrer Häufigkeit und praktischen Bedeutung den breitesten Raum einnehmen, im Schrifttum kaum Angaben über generalisierte Schimmelpilzinfektionen.

Bei dem berühmt gewordenen Fall von Paltauf (1885) und der neueren Beobachtung von Stampfl (1950) über eine tumorartige Mykose der inneren Organe handelt es sich um Erkrankungen durch Mukor. Eine metastatisch von einem Lungenherd entstandene, akut verlaufene Meningitis aspergillina hat Linck mitgeteilt.

Erst in neuester Zeit sind Fälle von generalisierter Aspergillose bekanntgeworden, die ich kurz anführen will.

1. Cawley (1947) sah bei einem achtjährigen Kind bei der Sektion Abszesse in Lungen, Mediastinum, Lymphknoten, Myokard, Kleinhirn, Dura, Leber, Milz, in der rechten Niere und im rechten Fußgelenk als Ausdruck einer hämatogenen generalisierten Infektion durch Aspergillus fumigatus. Histologisch war das Bild gekennzeichnet durch eine organisierende Entzündung mit oft käseartigen Nekrosen; in pilzhaltigen Bezirken auch Riesenzellen vom Typ Langhans und lipoidführende Histiozyten.

2. Gerstl, Weidmann und Newmann (1948) beschrieben unter zwei Fällen von Lungenaspergillose einen 62jährigen Mann, bei dem sich neben typischen Lungenveränderungen, die Myzele und Sporen von Aspergillus enthielten, hämorrhagische Herde in der Subcutis mit pilzhaltigen Gefäßen, ferner aspergillushaltige Granulome in der vergrößerten Milz, in Leber und Nieren fanden.

3. Grekin, Cawley und Zheutlin (1950) berichteten über einen 22jährigen Mann, der nach grippeähnlicher Erkrankung mit pneumonischem Lungenbefund trotz hoher therapeutischer Gaben von Antibiotika verstarb. Erregernachweis im Sputum und Liquor negativ. Eine Entzündung der Mundschleimhaut mit geschwürigen Veränderungen hatte Ähnlichkeit mit einem Erythema multiforme. Bei der Sektion Herde im Gehirn, Granulome in Myokard, Lunge und Bronchien, Trachea, Larynx, Schilddrüse, Duodenum und Nieren. Aus der Lunge wurde Aspergillus fumigatus am besten in Reinkultur gezüchtet. Tierversuche bei Meerschweinchen blieben erfolglos.

Die angeführten Fälle zeigen, daß auch die Schimmelpilze ebenso wie andere Pilze und die gewöhnlichen Eitererreger zur hämatogenen Generalisation unter dem Bild einer Sepsis bzw. Septikopyämie kommen können. Trotz ihrer Neigung, in Gefäße einzuwachsen, die dafür ein Hinweis sein mag, scheint aber eine Generalisation bzw. Metastasenbildung gerade bei den Schimmelpilzen nur sehr selten einzutreten, offenbar abhängig von ganz besonderen Umständen. Man müßte bei der Häufigkeit von Schimmelmykosen der Lungen ein solches Ereignis sonst öfter beobachten. Es mag daran liegen, daß die Entwicklung von Sporen, die verschleppt werden könnten, bekanntlich nicht im Gewebe, sondern nur an Gewebsoberflächen mit ausreichender Sauerstoffzufuhr, wie sie an den Luftwegen und im Bereich der Lungen vorhanden ist, erfolgt (Baumgarten). „Es ist somit kein Zweifel, daß nur sehr eigenthümliche, bisher kaum absehbare Umstände ein Eindringen von Sporen in die Blutbahn ermöglichen" (Saxer).

Eine Verschleppung von Sporen ist aber vielleicht nicht einmal immer notwendig. Es wäre auch denkbar, daß junge Myzelfäden, in andere Organe verschleppt, zu üppigen Wucherungen führen, ohne daß eine erneute Fruktifikation auftritt. Damit wäre überhaupt die Entstehung von Schimmelmykosen ungewöhnlicher Lokalisationen leichter erklärbar. Diese bereits von Saxer erwogene Möglichkeit wird ergänzt durch die Beobachtung generalisierter Aspergillosen und Schimmelmetastasen, die uns zeigen, worauf Linck bei seinem Fall schon hinwies, daß die Entwicklung von Aspergillusmyzelen im menschlichen Organismus durchaus nicht an sauerstoffreiche Gewebe wie die Atmungsorgane gebunden sein muß. Für die Sporenbildung scheint Baumgartens Feststellung allerdings zuzutreffen.

Andererseits wissen wir aber bis heute noch zu wenig über die näheren Bedingungen, unter denen es zur Haftung und Manifestation der Pilze in einem bestimmten Organ kommt. Die Rolle, die das Gefäßsystem dabei spielt, dürfte unbestritten sein. Es sei lediglich daran erinnert, daß die Pilze große Kapillargebiete passieren können, ja selbst die Nieren, wie es ähnlich von verschiedenen Bakterien bekannt ist, ohne die geringsten Spuren oder entzündlichen Veränderungen zu hinterlassen.

Auf die Bedeutung der sauren Gewebsreaktion hat Baumgarten ebenfalls schon hingewiesen. Diese ist bereits gegeben durch die Entwicklung entzündlicher Vorgänge durch die Pilzfixation im Gewebe. Die azidotische Gewebsreaktion bei Stoffwechselstörungen wie Diabetes und Urämie, beim azidotischen Säugling und bei bösartigen Gewächsen (Ca., Lymphogranulomatose, Leukose) macht es verständlich, daß wir gerade bei diesen Erkrankungen Mykosen auftreten sehen. Auch allergische Entzündungen (Hoffmeister) scheinen dafür einen günstigen Boden zu bereiten.

In unserem Fall sind nach dem Gesagten zweifellos alle Möglichkeiten vorhanden, die eine Haftung der Pilze und ihre Ausbreitung im Organismus begünstigt haben.

Daß der Aspergillus sich mit Vorliebe in Bronchiektasen absiedelt, wie sie auch hier in den Lungen vorliegen, ist bekannt (Wätjen). Man wird demnach bei unserer Beobachtung primär die Entstehung einer Pneumonomykose auf dem üblichen aerogenen Infektionsweg annehmen. Eine wesentliche Bedeutung hat dabei das schon lange bestehende Asthma bronchiale sicher gehabt.

Von den bereits zu Beginn der jetzigen Erkrankung festgestellten Schimmelherden der Lunge aus wäre auch eine ständige Verschleppung von Sporen oder Myzelfäden auf dem Blutwege durchaus denkbar. Das häufig festgestellte Einwuchern der Pilze in die Gefäße könnte für diese Annahme sprechen. Die näheren Umstände jedoch, die zu dieser Generalisation und zum Haften der Pilze im Gewebe führen, bleiben vorerst unklar.

Die Frage nach der Art der durch den Schimmelpilz im Gewebe ausgelösten örtlichen Reaktion ist daher für den vorliegenden Fall von Wichtigkeit.

Betrachten wir unter Berücksichtigung der Literatur die feingeweblichen Erscheinungen bei den Pilzinfektionen ganz allgemein, so finden wir, daß das histologische Bild dieser Erkrankungen sehr wechseln kann (vgl. Baker). Dieses ist abhängig von der Art und Größe der Erreger, ihren Stoffwechselprodukten, ihrer chemischen Zusammensetzung und dem Ort ihrer Ansiedlung. Allein ihre Anwesenheit kann mechanisch bedingte Reaktionen hervorrufen. Auf der anderen Seite spielen die Abwehrfähigkeit des Organismus, allergische Faktoren, Lebensalter, Zeitpunkt und Dauer der Infektion und andere Grundkrankheiten eine Rolle.

Die Pilze rufen ebenso wie die Bakterien zunächst eine akute Entzündung mit wechselndem Exsudatcharakter hervor. Bei längerem Verlauf der Infektion kommt es aber zum Bild



der chronischen Entzündung und Granulombildung, wobei den spezifischen Granulomen recht ähnliche Veränderungen auftreten können. Andererseits kann aber die Nekrose oder die Narbenbildung das Bild beherrschen.

Absolut charakteristische Gewebsveränderungen gibt es jedenfalls für eine Pilzerkrankung nicht. Bei Vorhandensein wechselnder Bilder wie Nekrosen, Abszessen, Granulombildung und Narben sollte daher immer an eine mögliche Pilzinfektion gedacht werden. Nur der Pilznachweis aber kann mit Sicherheit die Diagnose erhärten (di Gennaro).

Über die Art und Entstehung der Gewebsreaktionen bei Schimmelmykosen besteht im Schrifttum keineswegs eine Einigung (Ribbert; dagegen Baumgarten, Saxer). Das mag daran liegen, daß beim Menschen bisher meist chronische Verlaufsformen bei isolierten Organmykosen beobachtet sind, auf die sich die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres übertragen lassen. Heute wissen wir, daß auch bei den Schimmelmykosen die Wechselbeziehungen zwischen Organismus und Parasit mit allen vorstehend erwähnten Begleitfaktoren das Ausschlaggebende sind.

Wätjen (1928) hat dazu eine genaue Beschreibung der Gewebsreaktionen an Hand einer chronischen Aspergillusmykose der Hirnhäute gegeben. Er sieht als erste Folge der Pilzansiedlung eine Nekrose des umgebenden Gewebes an, auf die hin sich eine entzündliche Reaktion entwickelt. Diese wird in Art und Stärke von der Abwehrbereitschaft des Organismus bestimmt. „Sie besteht insbesondere aus einer Gewebsneubildung, die dem Aufbau nach einem chronischen Granulationsgewebe mit reichlich lipoidführenden Zellen entspricht. Als wichtigste gewebliche Abwehrreaktion findet sich ein an Riesenzellen reiches Granulom, dessen Riesenzellen zur Phagozytose und Beseitigung der Pilzfäden befähigt sind. Diese Granulombildung entwickelt sich aus der Granulationsgewebsbildung, sobald die Pilzfäden damit in Berührung kommen. Der leukozytäre Wall um die Pilzwucherung wird als Demarkationsreaktion gegen die vom Pilz verursachte Nekrose angesehen; jedenfalls haben sich keine Anhaltspunkte für die von Ribbert vertretene primäre leukozytäre Abwehr gegen die Pilzwucherung ergeben."

Bei den akuten Formen von Schimmelmykosen kann aber die leukozytäre Exsudation im Vordergrund stehen (Linck, Paltauf), wie es von Ribbert, neuerdings von Nicod im Tierexperiment gesehen wurde.

Die Befunde bei meiner Beobachtung mit Vorherrschen der produktiven zelligen Gewebsreaktion im Verein mit Nekrosen- und Granulombildung lassen nach den bisher beschriebenen Angaben die Möglichkeit des Vorliegens einer chronischen generalisierten Aspergillose also durchaus zu, wenn auch gewisse Unterschiede vorliegen. In welchem Umfang dabei allergische Einflüsse infolge des chronisch-septischen Prozesses und hinsichtlich des Grundleidens in unserem Fall eine Rolle gespielt haben, läßt sich schwer entscheiden und muß wohl dahingestellt bleiben.

Notwendig erscheint, noch der Frage des in einem solchen Fall stets zu fordernden Pilznachweises näherzutreten.

Ebenso wie bei meiner Beobachtung ist auch in den bisher mitgeteilten Fällen generalisierter Aspergillosen und überhaupt bei vielen anderen Mykosen der Pilznachweis nicht in allen metastatischen Herden gelungen. Hierfür scheint das Tierexperiment Aufschluß zu bringen. Zwar hat sich auf Einspritzungen von Schimmelsporenaufschwemmungen gezeigt, daß grundsätzlich eine Entwicklung von Pilzfäden aus den in den verschiedensten Organen und Geweben haften gebliebenen Sporen möglich ist — die näheren Bedingungen dafür wurden bereits erwähnt —, doch kommt es nur bei Einverleibung großer Sporenmengen zur Ausbildung von Myzelen in den Metastasen. Bei Vorhandensein nur weniger Sporen, wie das ja auch in unserem Falle und überhaupt beim Menschen anzunehmen ist, kommt es jedoch sehr bald, meist schon nach Stunden oder 1—2 Tagen, zur Auflösung der Sporen (Ribbert), oder diese werden durch die von ihnen hervorgerufene entzündliche Gewebsreaktion beseitigt.

Möglicherweise gelingt in solchen Herden der kulturelle Sporennachweis noch, wenn eine färberische Darstellung und Auffindung der Sporen im Schnittpräparat schon nicht mehr möglich ist. Angaben darüber finden sich vor allem bei Ribbert sowie Lang und Grubauer. Letztere konnten, unter vielen anderen, bei ihren Versuchstieren lediglich

in der Niere auskeimende Fäden beobachten, in allen übrigen Organen gelang trotz vorhandener entzündlicher Veränderungen der Nachweis nicht (vgl. dazu auch Nicod). Die Kultur war jedoch noch erfolgreich.

Dieses unterschiedliche Verhalten ist wahrscheinlich mangels anderer Erklärungsmöglichkeiten in einer besonderen örtlichen Gewebs- und allgemeinen Organdisposition bei den verwendeten Tieren zu sehen, Verhältnisse, die auch für den Menschen Gültigkeit haben dürften. Diese verschiedene Organdisposition muß ebensogut zur Erklärung der wechselnden Lokalisation der Metastasen bei den Mykosen herangezogen werden. Ebenso wie bei den Menschen bestehen auch im Experiment bei den einzelnen Tieren einer Art in dieser Hinsicht Unterschiede.

Bezüglich der Hautveränderungen sind schließlich die experimentellen Untersuchungen von Chable von Interesse, der Sporenemulsionen von Aspergillus fumigatus subkutan bei Meerschweinchen injizierte. Er sah nach 5—10 Tagen eine umschriebene Entzündung mit Ausbildung von epitheloiden und Riesenzellen sowie leukozytären Infiltraten auftreten. Die Sporen keimten fast gar nicht aus und wurden durch Phagozytose beseitigt. In der Folge entwickelte sich eine mit Fettgewebsatrophie verbundene Bindegewebswucherung.

Fassen wir nun die wesentlichen Punkte unserer Beobachtung zusammen und versuchen wir, aus den Einzelbefunden ein einheitliches Bild zu entwickeln:

Eine 59 Jahre alte Frau, die seit 10 Jahren an Asthma bronchiale leidet, erkrankt mit Fieber an einem sich zunehmend über die ganze Hautdecke ausbreitenden papulös-nekrotischen Hautausschlag sowie an einem Augenleiden (Ulcus corneae, Iritis und Chorioiditis). Gleichzeitig wird ein als exsudative Lungentuberkulose zu deutender Lungenbefund erhoben. Im Sputum niemals Tb.-Bazillen. Haut und Augenerscheinungen werden als fraglich durch Tuberkulose bedingt oder als septische Metastasen angesehen. Das zugleich bestehende chronisch-septische Zustandsbild kann seitens der Klinik weder diagnostisch abgeklärt, noch durch irgendeine Therapie (Penicillin, Streptomycin, Aureomycin und Sulfonamide in hohen Dosen) beeinflußt werden. Das Blutbild weist zeitweise eine geringe Leukopenie auf, es besteht aber keine Agranulozytose. Tod unter zunehmender Kachexie.

Die Sektion ergibt zunächst einen einer Lungen- und Bauchfelltuberkulose täuschend ähnlichen Befund, für den die deskriptive Bezeichnung „Pseudotuberkulose" durchaus zutrifft. Das Bestehen einer Tuberkulose kann ausgeschlossen werden. In den Lungen findet sich neben Bronchiektasen und unspezifischen entzündlichen Veränderungen eine Pneumonomycosis aspergillina mit einem großen Infiltrat im rechten Oberlappen, von dem aus es zu Streuherden in beiden Lungen gekommen ist. Weiterhin bestehen eine knötchenförmige diffuse Bauchfellentzündung mit Aszites, „tuberkuloseähnliche" Geschwüre im Dünn- und Dickdarm, ein käsiger Herd in der linken Nebenniere, granulomatöse Infiltrate in Nieren und Herzmuskel, ferner ein diffuser, klinisch als septische Metastasen oder papulo-nekrotisches Tuberkulid gedeuteter Hautausschlag. Die Augen wurden nicht untersucht.

Feingeweblich liegen in allen befallenen Organen Veränderungen vor, die vorwiegend als chronisch-produktive Entzündung in Erscheinung treten, verbunden mit knötchenartigen, teilweise käseartigen Nekrosen und Granulombildungen, die gewisse Ähnlichkeit mit spezifischen Granulomen aufweisen. Diese sind es besonders, die an das Vorliegen eines besonderen Erregers bei dem chronisch-septischen Krankheitsbild denken lassen müssen.

Die in den Lungen nachgewiesene Pilzwucherung und die Pilzbefunde im Darm, Netz und Herzmuskel machen es zusammen mit dem Gesamtbefund wahrscheinlich, daß hier eine generalisierte chronische Aspergillose mit septischem Verlauf besteht.

Als Ausgangspunkt für eine hämatogene Verbreitung der Pilze kommt der Lungenherd am ehesten in Betracht. Die Bedingungen und Möglichkeiten der Generalisation werden an Hand des Schrifttums besprochen, ebenso die durch Schimmelpilze beim Menschen hervorgerufenen geweblichen Veränderungen.

Der fehlende Pilznachweis in einem Teil der Veränderungen läßt sich erklären unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Erfahrungen durch die beim Menschen im all-

gemeinen anzunehmende geringe Sporenaussaat und durch die Hinfälligkeit der Sporen in den Geweben, in denen die Bedingungen für eine Pilzentwicklung nicht gegeben sind. Ausnahmen scheinen aber vorzukommen (Linck, Wybel). Die Berücksichtigung einer besonderen Gewebs- und Organdisposition erweist sich dabei als notwendig. Im übrigen kann, wie Beobachtungen bei den verschiedenartigsten Mykosen aus dem Schrifttum zeigen, der Pilznachweis histologisch oft schwierig sein oder nicht gelingen, obwohl kulturell eine Züchtung der Pilze noch möglich ist. Diese ist daher als Beweismittel stets anzustreben und zu fordern.

Die vorgefundene ausgeprägte, mit Granulombildung einhergehende Entzündung spricht für den chronischen Verlauf der Erkrankung mit guter Abwehrbereitschaft und Abwehrreaktionsmöglichkeit und weist auf die Einflüsse besonders allergischer Faktoren hin. Diese sind in dem Grundleiden Asthma bronchiale gegeben.

Wir müssen, wie die Beobachtung zeigt, demnach gewärtig sein, daß es auch bei den Schimmelmykosen unter offenbar besonderen Umständen zur Metastasenbildung und hämatogenen Generalisation kommen kann.

Zusammenfassung.

Kurze Hinweise auf die Bedeutung der Pilzerkrankungen, die Vielfalt ihrer Formen und die diagnostischen Schwierigkeiten, die sie dem Kliniker sowohl als dem Pathologen bereiten können, sowie auf die Möglichkeit der Häufung bestimmter Mykosen infolge antibiotischer Therapie. Besonderes Interesse verdienen die generalisierten Pilzerkrankungen.

Mitteilung eigener Beobachtungen von Schimmelmykosen (Aspergillus), die beim Menschen keineswegs selten vorkommen.

Die ersten beiden Fälle (Lungenverschimmelung bei an Typhus und Panmyelopathie verstorbenen Patienten) zeigen, daß es sich dabei oft nur um einen Nebenbefund handelt.

Der zweite Fall (Lungenverschimmelung und als Metastase davon anzusehender Pilzherd in der Milz) läßt aber zugleich erkennen, daß auch bei den Schimmelmykosen die Möglichkeit zur metastatischen Absiedlung von Pilzen in anderen Organen gegeben ist. Hinweis auf Mitteilungen im Schrifttum.

Eine weitere, als „Pseudotuberkulosis aspergillina" zu bezeichnende Beobachtung ist Anlaß, die Frage der bisher nur selten beschriebenen generalisierten Aspergillosen zu erörtern.

Die Bedingungen und Möglichkeiten für eine Ausbreitung der Schimmelpilze im Organismus werden an Hand der im Schrifttum niedergelegten Erfahrungen und der Ergebnisse des Tierexperimentes untersucht. Die Gewebsreaktionen bei Schimmelmykosen und die Frage des Pilznachweises in den Veränderungen finden Berücksichtigung.

Der eigene Fall wird — unter Abwägung aller dabei mitwirkenden Faktoren — als chronisch-septisch verlaufene, von einer Pneumonomykose ausgehende Allgemeininfektion mit Schimmelpilzen, als chronische generalisierte Aspergillose mit Veränderungen an den inneren Organen und an der Haut gedeutet.

Über die Häufigkeit der Allgemeininfektionen durch Schimmelpilze und über die Bedingungen, unter denen sie zustande kommen, werden erst weitere Beobachtungen Aufschluß bringen können.

Literatur.

Abrikossoff, A. J., Verh. Dtsch. Path. Ges. **23,** 135 (1928). — **Askanazy, M.,** Verh. Dtsch. Path. Ges. **23,** 140 (1928). — **Bahrmann, E.,** Virchows Arch. **296,** 277 (1936). — **Baker, R. D.,** Arch. of Path. **44,** 459 (1947). — **Baumgarten, P.,** Lehrbuch der pathologischen Mykologie. Braunschweig 1890. — **Brumpt, E.,** u. **Neveu-Lemaire, M.,** Parasitologie des Menschen. Springer, Berlin 1951. — **Bruns, G.,** Zbl. Path. **87,** 360 (1951). — **Cawley, E. P.,** Arch. int. Med. **80,** 423 (1947). — **Chable, R.,** Arch. f. Dermat. **1924.** — **Dieulafoy, Chantemesse** u. **Widal,** Mitt. 10. int. Kongreß Berlin 1890. Ref. Zbl. Bakt. **9,** 775 (1891). — **Emile-Weil, P.,** zit nach Naegeli. — **Fischer, W.,** Zbl. Path. **84,** 273 (1948). — **Gaucher** u. **Sergent,** Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1894. — **Gennaro, A. di,** Pathologica (Genova) **39,** 261 (1947). — **Gerstl, B., Weidmann, W. H.,** u. **Newmann, A. V.,** Ann. int. Med. **28,** 662 (1948). — **Grawatsch, H.,** Frankf. Z. Path. **57,** 48 (1943). — **Grawitz, P.,** Virchows Arch. **70** (1877) und **81,** 355 (1880). — **Grekin, R. H., Cawley, E. P.,**

u. **Zheutlin, B.,** Arch. of Path. **49,** 387 (1950). — **Grohé,** Berl. klin. Wschr. **1870,** Nr 9. — **Hoffmeister, W.,** Ärztl. Wschr. **6,** 1105 (1951). — **Ickert,** Dtsch. Zentralkom. z. Bekämpfung d. Tbc. Wiss. Rundsch. **1952,** Nr. 25. — **Jaffé, R.,** zit. nach Lubarsch. — **Kirsch, E.,** Tropenmed. u. Parasitol. **1,** 287 (1949). — **Konjetzny, G. E.,** Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist. (Henke-Lubarsch), Bd. **4**/2, 1071. Springer, Berlin 1928. — **Körtge,** Zbl. Path. **88,** 435 (1952). — **Kraus, E. J.,** Verh. Dtsch. Path. Ges. **23,** 130 (1928). — **Laas, E.,** u. **Geiger, W.,** Dtsch. Z. Nervenheilk. **159,** 314 (1948). — **Lang. F. J.,** u. **Grubauer, F.,** Virchows Arch. **245,** 480 (1923). — **Lapham,** J. amer. med. Assoc. **87,** 1031 (1926). — **Lichtheim, L.,** Berl. klin. Wschr. **1882,** 129 u. 147. — Ders., Z. f. klin. Med. **7,** 140 (1884). — **Linck, K.,** Virchows Arch. **304,** 408 (1939). — **Lubarsch, O.,** Verh. Dtsch. Ges. Path. **23,** 56 u. 143 (1928). — **Mohr, W.,** Die Mykosen. Handb. d. Inn. Med., 4. Aufl., Bd. **1**/1, 827ff. Springer, Berlin 1952. — **Naegeli, O.,** Verh. Dtsch. Path. Ges. **23,** 50 (1928). — **Nanta,** zit. nach Naegeli. — **Nicod, J. L.,** Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. **3,** 196 (1947). — Ders., **Fleury, C.,** u. **Schlegel, J.,** Schweiz. Z. allg. Path. u. Bakt. **15,** 307 (1952). — **Oberling,** Presse méd. **1928.** — **Oppe,** Zbl. Path. 8, 301 (1897). — **Ormerod, F. C.,** u. **Friedman, J.,** Brit. med. J. **1951,** 15, 12. — **Paltauf, A.,** Virchows Arch. **102,** 543 (1885). — **Plaut, H. C.,** u. **Grutz, O.,** Die Hyphenpilze oder Eumyceten im Handb. d. path. Mikroorg. (Kolle-Kraus-Uhlenhuth). 3. Aufl., Bd. **5**/1, 133ff. Fischer u. Urban & Schwarzenberg, Jena und Berlin 1928. — **Podack, M.,** Virchows Arch. **139,** 260 (1895). — **Reiss, H. J.,** Z. ges. inn. Med. **1953** (im Druck). — **Rénon, L.,** Etude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme. Masson, Paris 1897. — **Ribbert, H.,** Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Cohen & Sohn, Bonn 1887. — **Ross, C. F.,** J. of Path. **63,** 409 (1951). — **Rossier, P. H.,** u. **Wegmann, T.,** Wien. med. Wschr. **103,** 358 (1953). — **Roth,** Zbl. Path. **87,** 118 (1951). — **Saxer, Fr.,** Pneumonomykosis aspergillina. Fischer, Jena 1900. — **Schmid, D. O.,** Z. ges. inn. Med. 8, 173 (1953). — **Schmidt, S.,** u. **Stampfl, B.,** Dtsch. med. Wschr. **75,** 1433 (1950). — **Schnyder, H. K.,** Pract. ot. etc. (Basel) **10,** 402 (1948). — **Schoenmaekers, J.,** Zbl. Path. **87,** 441 (1951). — **Schultz, A.,** Verh. Dtsch. Ges. Path. **30,** 483 (1937). — **Stampfl, B.,** Verh. Dtsch. Path. Ges. **33,** 187 (1950). — **Sternberg, C.,** Verh. Dtsch. Path. Ges. **23,** 140 (1928). — **Virchow, R.,** Virchows Arch. **9,** 557 (1856). — **Vivell, O.,** u. **Germer, J.,** Kinderärztl. Praxis **20,** 97 (1952). — **Wätjen, J.,** Virchows Arch. **268,** 665 (1928). — Ders., Klin. Wschr. **6,** 280 (1929). — Ders., Durch Schimmel- und Sproßpilze bedingte Erkrankungen der Lunge. In Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist., hrsg. von Henke, F., u. Lubarsch, O., Bd. **3**/3, 481. Springer, Berlin 1931. — **Wegmann, T.,** Dtsch. Arch. klin. Med. **199,** 192 (1952). — Ders., Schweiz. med. Wschr. **83,** 687 (1953). — **Woods, J. W., Manning, J. H., Patterson, C. N.,** u, **Durham, N. C.,** J. amer. med. Assoc. **145,** 207 (1951). — **Wybel, R. E.,** Arch. of Path. **53,** 167 (1952). — **Zimmermann, L. E.,** Arch. of Path. **50,** 591 (1950).

(Aus dem Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen.)

Über Nebennierenatrophie bei Morbus Addison.

Von **Dieter Ruhland.**

Mit 7 Abbildungen im Text.

Einleitung.

Früher fand man in der Mehrzahl der Fälle von Morbus Addison (M.A.) eine verkäsende Nebennierentuberkulose, während andere Veränderungen an den Nebennieren (NN) in weitaus geringerem Maße die Grundlage eines Addison bildeten. Es hat sich jedoch gezeigt, daß, wie aus einigen Schrifttumsangaben zu ersehen ist (Greene, Jores), die NN-Atrophie, die nach Wells (1930) in 10% der Fälle von chronischer NN-Insuffizienz zu beobachten war, im Laufe der letzten Jahre wesentlich an Häufigkeit zugenommen hat, so daß man heute die NN-Atrophie in gleich starkem Maße vorfindet wie die NN-Tuberkulose (Greene). Die Ursache für dieses Anwachsen ist nicht bekannt.

Eine im Pathologischen Institut Halle vorgenommene Überprüfung sämtlicher in den Jahren 1931 bis 1951 sezierten Fälle von Addisonscher Erkrankung ließ ebenfalls eine Zunahme von NN-Atrophie erkennen:

	Zahl der NN-Atrophien	Zahl der NN-Tuberkulosen
1931—1940:	2	6
1941—1951:	7	2

Es handelt sich bei diesem Krankheitsbild bekanntlich um eine besondere Form der NN-Erkrankungen — im Schrifttum findet man die Namen „idiopathische NN-Atrophie“, „einfache Atrophie“, „zytotoxische Schrumpfnebenniere“, „toxische NN-Atrophie“, „Zirrhose“, „Sklerose“ usw. — bei der Kleinheit der Nebennieren, bedingt durch Rindenveränderungen im Sinne eines ausgesprochenen Schwundes von funktionstüchtigem Parenchym mit nachfolgenden Regeneratbildungen in Gestalt von Adenomenknoten, das pathologisch-anatomische Substrat darstellen. Die NN-Veränderungen sind oft der einzigste Befund. Als fast regelmäßige Begleiterscheinung wird ein Status lymphaticus bzw. -thymicolymphaticus beschrieben.

Von jeher war die Ätiologie dieses Leidens sehr umstritten, und in der Literatur finden sich darüber sehr unterschiedliche Angaben, aus denen man ersehen kann, daß die Ursache sehr uneinheitlich und meistens durchaus unklar ist. Dies ist insofern verständlich, als das histologische Bild nur wenig ätiologische Anhaltspunkte bietet und ein Krankheitsherd im Organismus, der als Ausgangspunkt in Frage kommen könnte, in der Regel vermißt wird.

Dennoch scheinen die modernen Forschungen auf dem Gebiete der Endokrinologie (Tonutti, Selye), die ja manche neuen Erkenntnisse über physiologische und pathophysiologische Vorgänge im Endokrinium und besonders im Hypophysen-NN-System gebracht haben, gewisse Hinweise für die Entstehung einer NN-Atrophie zu geben.

Bekanntlich konnte Tonutti in seinen Tierexperimenten nach Hypophysektomie erhebliche Veränderungen an den NN nachweisen, die ihn nicht nur zu einer neuen Vorstellung über die NN-Funktion veranlaßten, sondern darüber hinaus die untrennbaren Beziehungen zwischen Hypophyse und NN erstmalig auch histologisch erkennen ließen.

Daher erscheint es naheliegend, ebenso wie bei anderen innersekretorischen Erkrankungen, auch beim M.A., letzten Endes eine Störung im Zusammenspiel zwischen Hypophyse und Nebennieren anzunehmen, wobei ein Ausfall der Hypophysenfunktion, und hier speziell das ACTH, sehr wahrscheinlich auch einmal die Ursache dieser Krankheit sein kann. Dafür scheinen besonders bei der NN-Atrophie bei M.A., wie an zwei derartigen Fällen gezeigt werden soll, auch morphologische Befunde vorhanden zu sein.

Eigene Beobachtungen.

Fall I.[1])

46 Jahre alte Frau E. R. Aufnahme in die I. Med. Klinik der Universität Halle/Saale am 26. 8. 1951.

Familienanamnese und Eigenanamnese ohne Besonderheiten.

Jetzige Erkrankung: Seit Februar 1951 laufend Gewichtsabnahme. Allmähliche Braunfärbung der Hände, des Gesichtes und in geringem Maße auch des Körpers. Zunehmendes Schwächegefühl. Bis zum August 1951 erhebliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, starke rheumatische Beschwerden im Bereich des Schultergürtels und des Rückens. Zeitweise kollapsartige Schwächezustände. Bei der Aufnahme in die Klinik fällt neben Pigmentierung der äußeren Haut und der Adynamie eine Hypotonie von 90/50 auf. BSR 120/122. Anämie von 69% Hb. und geringe Linksverschiebung. NaCl im Blut erniedrigt.

Klinische Diagnose: Morbus Addison.

Trotz Behandlung mit Percorten, Traubenzucker und Cebion keine Besserung. Zunehmende Verschlechterung des Kreislaufes. Exitus am 31. 8. 1951 8,15 Uhr. 2 Tage vor dem Tode Temperaturanstieg und starke Benommenheit. Es wird der Verdacht auf Enzephalitis geäußert.

Sektion am 31. 8. 1951 wenige Stunden nach dem Tode.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll: (Sekt.-Nr. 732/51, Obduzent: Dr. Barner): Die NN, deren äußere Form im wesentlichen erhalten ist, stellen sich als außerordentlich kleine, platte Gebilde von graurötlicher Farbe dar (Gewicht: rechts 0,5 g; links 0,65 g). Auf dem Durchschnitt ist eine Trennung von Rinde und Mark nicht möglich. Dagegen erkennt man schon makroskopisch kleine, graugelbliche Knötchen, die zum Teil die stark verdickte Kapsel vorwölben, wodurch die Oberfläche leicht höckerig erscheint.

Zusammenfassung der Sektionsdiagnose: Morbus Addison bei hochgradiger Atrophie der Nebennieren. Pigmentierung der äußeren Haut. Hirnschwellung. Vereinzelte Blutpunkte in den Marklagern der Großhirnhemisphären. Histologisch uncharakteristische Enzephalitis.

Hyperplastische Lymphknotentuberkulose im Bereich der Bifurkations- und unteren paratrachealen Lymphknoten. Spärliche miliare Streuung in beiden Lungen, dichter in den basalen Abschnitten. Serofibrinöse tuberkulöse Pleuritis über beiden Lungenuntergeschossen mit 200 ccm klarem Pleuraerguß rechts. Keine nachweisbare Tuberkulose in den übrigen Organen. Nephrose. Fleckige verfettete Leber. Rezidivierende produktive Endokarditis des Aortensegels der Mitralis. Verfetteter Herzmuskel. Ausgesprochene Hypoplasie der Aorta (aufgeschnittene Wandweite 2,5 bis 3 cm). Hyperplastische zerklüftete Tonsillen. Gut entwickeltes lymphatisches Gewebe von Milz und Dickdarm.

Mikroskopische Untersuchung:

Nebennieren: Fixierung in 10proz. Formalin. Färbung eines Gefrierschnittes mit Sudan III. Einbettung in Paraffin. Anfertigung von Serienschnitten. Färbung H.E.

Für eine NN-Tuberkulose besteht histologisch kein Anhalt. Dagegen werden in allen Präparaten immer wieder folgende Veränderungen gefunden: Die Rinde ist ausgedehnt zerstört. Eine Gliederung in die drei Zonen wird vermißt. Statt dessen erkennt man Zellkomplexe von annähernd rundlicher Form (Rindenregenerate, Abb. 1), deren Zellen zum großen Teil degenerativ verändert sind (Pyknose, Kernwandhyperchromatose, Karyolyse) und vielfach zwei oder mehr Kerne besitzen. Besonders hervorstechend sind Riesenkernformen (Abb. 2). Die Rindenzellen sind meist groß, vielgestaltig und färben sich gut mit Eosin an. Teilweise besitzt das Plasma eine ausgesprochen wabige Struktur. Im Sudanschnitt reichlich Fettablagerung. Doppelbrechende Lipoide in Spuren nachweisbar (Polarisationsmikroskop).

Es handelt sich also um ausgesprochen atypische Zellformen, und es ist fast unmöglich zu entscheiden, welcher der drei Schichten sie entstammen. Sie haben am ehesten eine gewisse Ähnlichkeit mit den intra- und extrakapsulären Rindenadenomen, denen man in normalen NN

---

[1]) Für die Überlassung der Krankengeschichten möchte ich Herrn Prof. Dr. Cobet (Dir. der I. Med. Univ.-Klinik Halle/Saale) an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

ja häufig begegnet. Dort, wo Rindenzellen in lockerem Verband liegen, desgleichen auch in Umgebung der Regenerate, finden sich stark erweiterte Kapillaren bzw. größere Bluträume, teilweise ohne Endothelauskleidung, so daß man geneigt ist, kleinere Hämorrhagien anzunehmen. Allerdings sind keine Blutpigmentablagerungen nachweisbar (Fe-Reaktionen). Je stärker Parenchymschädigung und -untergang sind, desto mehr dringen Rundzellen von außen in die Rindenbezirke ein, und man sieht oftmals nur noch Reste von Rindenzellen inmitten einer

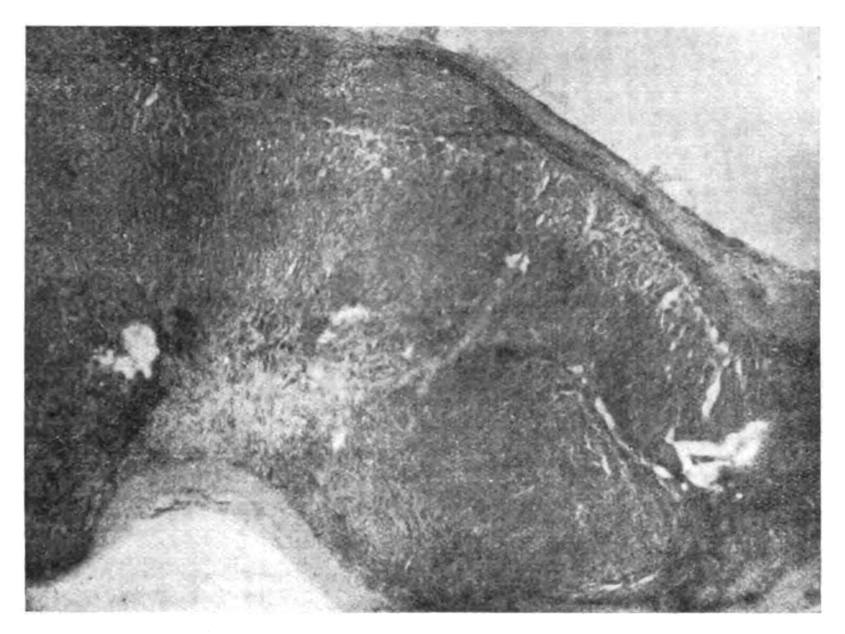


Abb. 1. Fall I: Nebennierenatrophie. Übersichtsbild. Hochgradiger Schwund des Rindenorgans, Mark an Menge noch gut erhalten.

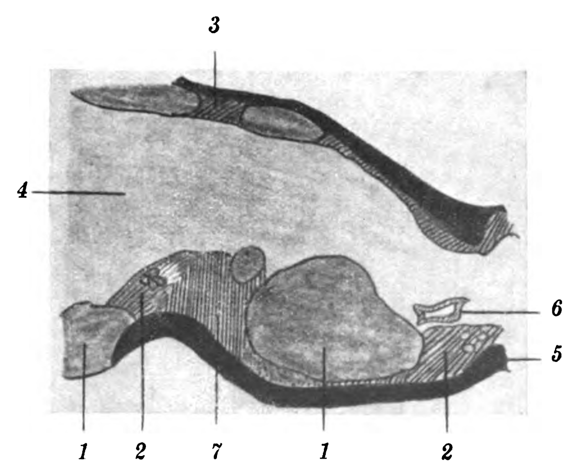


Abb. 1a. Schematische Abbildungen zu Abb. 1. *1* = Rindenregenerate; *2* = untergehende Rinde, einzelne Rindenzellen; *3* = untergehende Rinde, Rundzellinfiltration; *4* = Mark; *5* = Kapsel; *6* = Zentralvene; *7* = Bindegewebsentwicklung.

großen Zahl von Rundzellen und Erythrozyten. Schließlich verschwinden auch die Rundzellen, und zurück bleibt ein kapillarreiches Gebiet mit stärkerer Plasmainfiltration und Wucherung histiozytärer Elemente. Hin und wieder erkennt man einzelne untergehende Rindenzellen (Abb. 3).

Das Mark ist im wesentlichen noch gut erhalten. Vereinzelt umschriebene Rundzellinfiltrate und Vermehrung von Retikulumzellen.

Eine außerordentlich verdickte Kapsel aus kollagenem Bindegewebe umhüllt die NN. Auffällig ist der Kernreichtum der inneren Kapsellagen. Ich möchte annehmen, daß es sich hierbei um Zellen des „subkapsulären Blastems" (Bachmann) (Abb. 4) handelt (weiteres siehe unten).

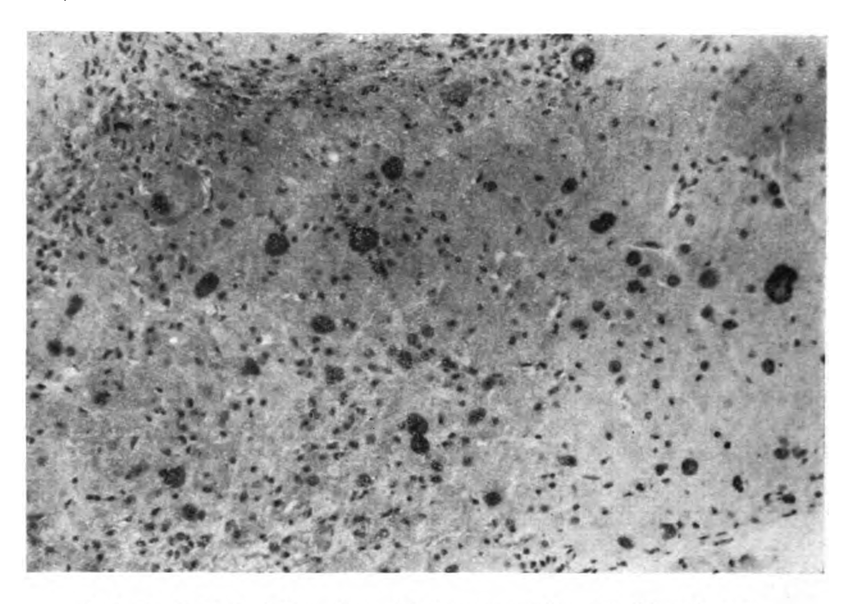


Abb. 2. Fall I: Zellen eines Rindenregenerates mit Riesenkernen.

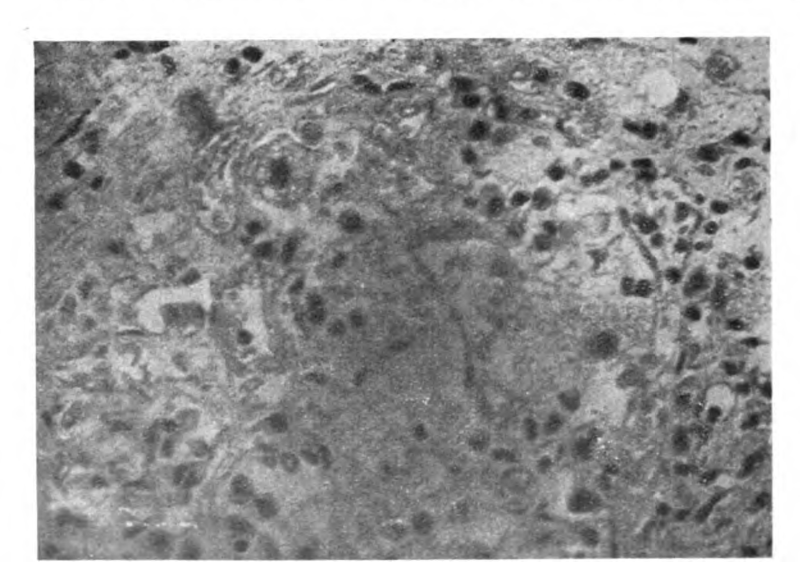


Abb. 3. Fall I: Untergehende Riesenzellen, Auflösung des Plasmas, Wucherung histiozytärer Zellen.

An Stellen, wo das Parenchym völlig zugrunde gegangen ist, befinden sich nur noch zwei mächtige Kapselstreifen, in deren Zwischenraum massenhaft Rundzellen und Erythrozyten anzutreffen sind.

Hypophyse: Färbung Azan. Die β-Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) erscheinen im ganzen vermindert. Reife, gut granulierte Basophile sieht man nur vereinzelt in kleineren Grüppchen. Die übrigen Zellen erscheinen unverändert. Im Hinterlappen kein pathologischer Befund.

Leber: Vorwiegend periphere, sehr feintropfige Verfettung. Herdförmige Stauung.
Niere: Lipämische Nephrose. Hyperämie.
Herzmuskel: Diffuse stäubchenartige Verfettung. Lockere ödematöse perivaskuläre Narben mit herdförmiger Mesenchymzellaktivierung. Stellenweise größere histiozytäre Zellen in perivaskulärer Lagerung mit Bildung einzelner rheumatischer Knötchen.
Milz: Kräftig entwickelte Follikel. Keine nachweisbaren miliaren Tuberkel.

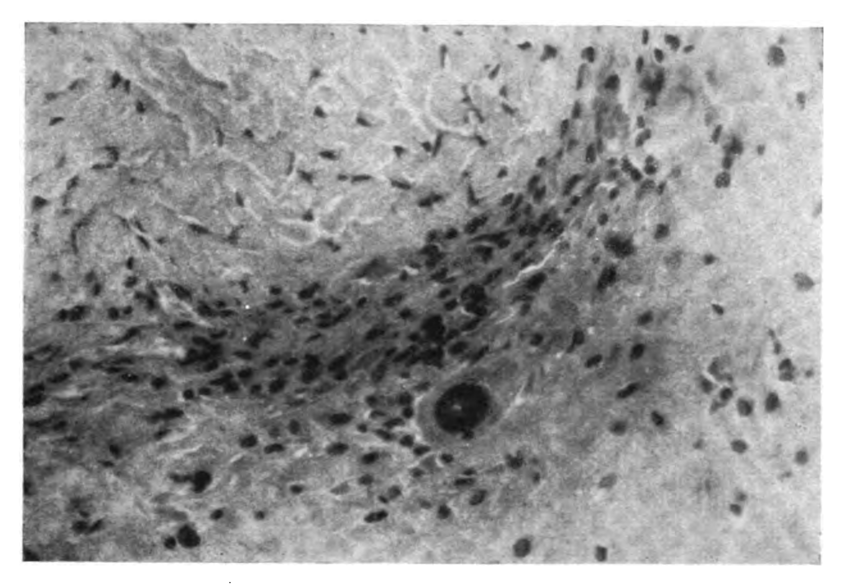


Abb. 4. Fall I: Oben: verdickte Kapsel mit kernreicher Innenschicht (subkapsuläres Blastem). Darunter: Zellen eines Rindenregenerates.

Fall II.

33 Jahre alte Frau E. K. Aufnahme in die I. Med. Univ.-Klinik Halle/Saale am 25. 8. 1951. Familienanamnese und Eigenanamnese ohne Besonderheiten.

Jetzige Erkrankung: Vor 2 Jahren wegen Herzbeschwerden, die angeblich nach der Geburt eines Kindes (1949) aufgetreten seien, in ärztlicher Behandlung. Seit dieser Zeit allmähliche gelbbraune Verfärbung der Haut. Bei der Untersuchung wurde eine NN-Schädigung angenommen, weshalb Behandlung mit NN-Rindenhormon erfolgte. Keine wesentliche Besserung. Im Sommer 1950 intensives Braunwerden des Gesichtes, der Arme und Füße. Braunfärbung blieb auch im Winter bestehen. Zunehmende Adynamie. Seit Juli 1951 sehr oft Übelkeit und Erbrechen. Starke Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit. Außerdem klagt Patientin über ziehende Schmerzen im ganzen Körper, hauptsächlich jedoch im Bereich der rechten Schulter.

Befund: Patientin in stark reduziertem E.Z. und A.Z. Adynamie. Pigmentierung der Haut und Wangenschleimhaut. Große Tonsillen. Herz und Lungen o. B. Linksverschiebung im Blutbild.

Nierenwerte: U+ und U− erhöht. NaCl im Blut etwas erniedrigt. BSR 90/118. RR 80/55.

Klinische Diagnose: Morbus Addison.

Trotz Behandlung mit Percorten, NaCl-Infusionen und Kreislaufmitteln können die Beschwerden nicht gebessert werden. Zunehmende Schwäche. Exitus am 19. 9. 1951 7,30 Uhr. Sektion erfolgt am 19. 9. 1951 vormittags.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Sekt.-Nr. 784/51. Obduzent Dr. Leschke): Die NN sind sehr klein (Gewicht: links 1,4 g, rechts 1,05 g), graurötlich gefärbt und von zähfester Konsistenz. Ihre äußere Form ist erhalten. Es bestehen keine Verwachsungen mit der Umgebung, so daß sie sich leicht aus dem umgebenden Fettgewebe isolieren lassen. Die Kapsel erscheint auch hier stark verdickt. Auf dem Durchschnitt kann man Mark- oder Rindensubstanz nicht sicher voneinander unterscheiden.

Zusammenfassung der Sektionsdiagnose: Morbus Addison bei Atrophie der NN. Stärkere Pigmentierung der äußeren Haut und Wangenschleimhaut. Reduzierter K.Z. Status lymphaticus: Hochgradige Hyperplasie des Waldeyerschen Rachenringes, der Halslymphknoten, der parapankreanen Lymphknoten, der Lymphfollikel des Magens und oberen Duodenums und der Mesenteriallymphknoten. Vergrößerung der Schilddrüsenseitenlappen infolge Entwicklung lymphatischen Gewebes (mikroskopisch: stärkste Wucherung des interstitiellen lymphatischen

Gewebes, zum Teil mit Sekundärknötchenbildung mit großen aktiven Reaktionszentren). Stärkere Hirnschwellung. Blähung der vorderen freien Lungenränder. Fleckförmige Atelektasen in den paravertebralen Anteilen der linken Lunge. Braune Atrophie des Herzens. Dilatation der rechten Kammer. Abgelaufene Endokarditis der Mitralis. Katarrhalische Gastroduodenitis. Braune Atrophie der Leber.

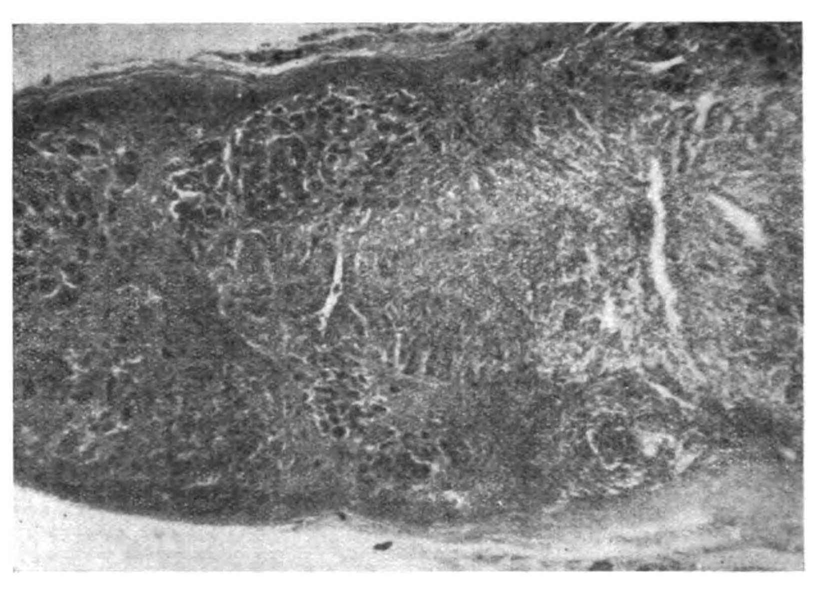


Abb. 5. Fall II: Nebennierenatrophie. Übersichtsbild. Hochgradiger Schwund der Rinde, Mark an Menge noch gut erhalten.

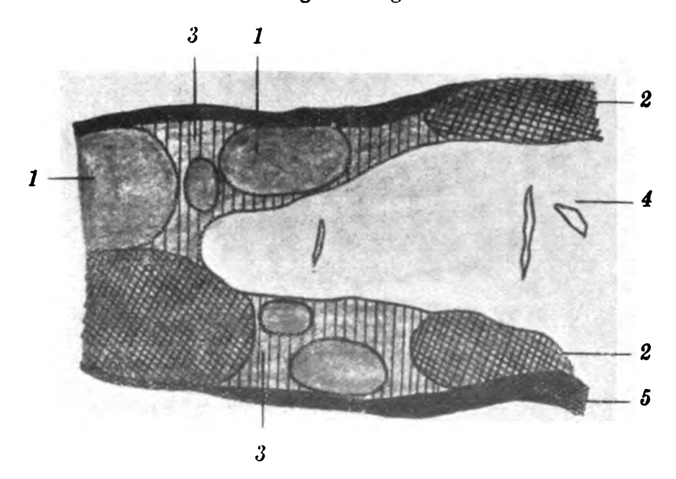


Abb. 5a. Schematische Abbildung zu Abb. 5. *1* = Rindenregenerate; *2* = Rindenregenerate stärkste Rundzellinfiltration; *3* = untergehende rundzellig infiltrierte Rindenbezirke; *4* = Mark; *5* = Kapsel.

Mikroskopische Untersuchung.

Nebennieren: Es werden im wesentlichen die gleichen Befunde wie im Fall I erhoben. Die Rinde ist ebenfalls weitgehend geschwunden. Die restlichen Parenchymzellen zeigen gleichfalls eine Anordnung zu rundlichen adenomatösen Regeneraten. Während aber im Fall I noch eine ganze Anzahl gut abgegrenzter, noch von wenigen Rundzellen durchsetzter Regenerate zu finden ist, besteht bei diesem Fall stärkste, vorwiegend lymphozytär-plasmazelluläre, selten rein lymphozytäre Zellinfiltration der Rindenzellkomplexe (Abb. 5). Mehrkernigkeit und Riesenkernformen werden wiederum beobachtet. In einigen Präparaten kann man sehr schön die Entstehungsweise der Riesenkerne verfolgen, und zwar lagern sich mehrere Kerne aneinander

und verschmelzen so zu einem großen Kerngebilde (Abb. 6). In einigen Regeneraten erkennt man eine ausgedehnte Auflösung des Plasmas. Die eosinophile Tönung der Zellen geht verloren, sie werden heller, fast schaumzellenähnlich, und die noch relativ gut erhaltenen Kerne scheinen in einem freien Raum zu schweben.

Nach völliger Vernichtung des Parenchyms beginnt eine außerordentlich starke Wucherung von Histiozyten sowie Fibroplasten und allmähliche bindegewebige Umwandlung ehemaliger

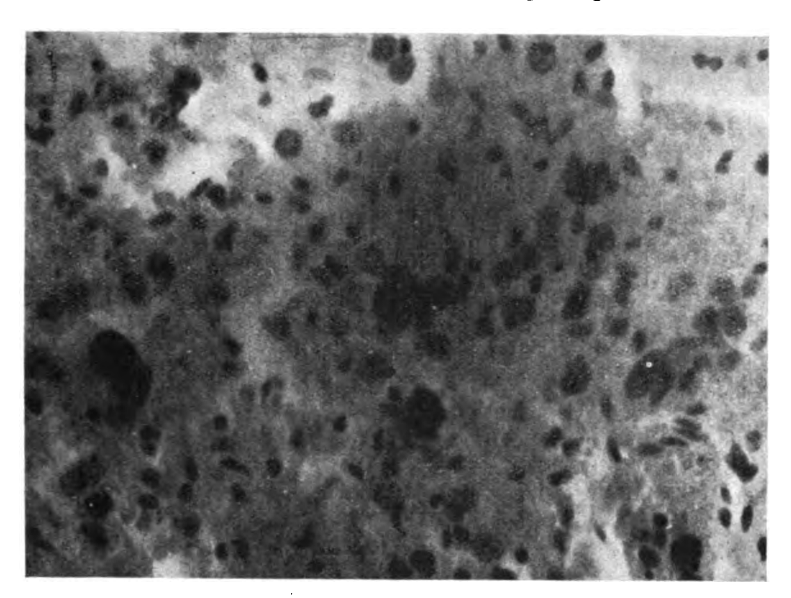


Abb. 6. Fall II: Zellen eines Rindenregenerates. Bildung von Riesenkernen durch Verschmelzung mehrerer Kerne miteinander.

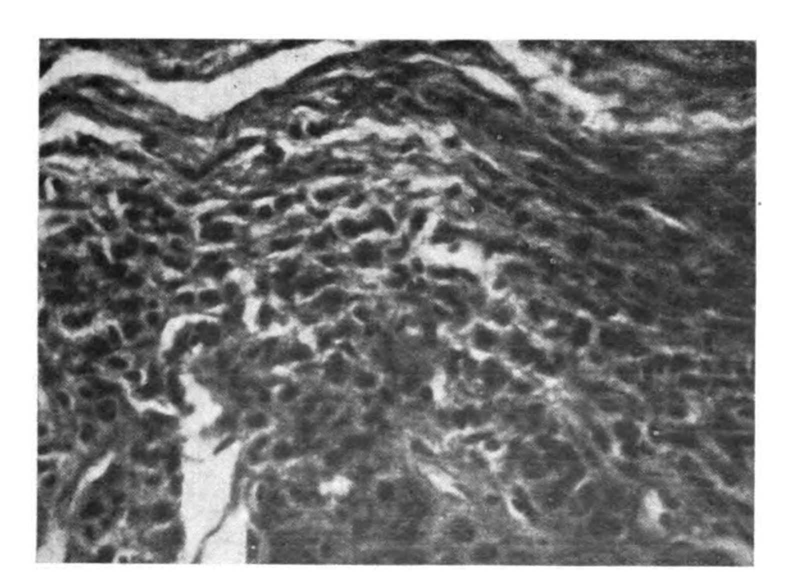


Abb. 7. Fall II: oben: Kapsel mit darunterliegender kernreicher Innenschicht (subkapsuläres Blastem). Darunter: Zellen eines Rindenregenerates.

Rindenbezirke. Große Strecken untergegangenen Rindengewebes sind bereits völlig fibrös verödet. Die Bindegewebsentwicklung geht offenbar von der an vielen Stellen stark verdickten Kapsel und deren Strängen, welche ins Innere des Organs ziehen, aus, denn sowohl innerhalb des Kapselbindegewebes als auch dicht darunter, erkennt man eine starke Wucherung bindegewebsbildender Zellen.

Auch das Mark wird dieses Mal stärker in Mitleidenschaft gezogen. An verschiedenen Stellen finden sich ausgedehnte Rundzellansammlungen, und vielfach besteht eine streifenförmige Verbreiterung des Interstitiums.

Zellen des subkapsulären Blastems werden ebenfalls gefunden (Abb. 7).

Die Hypophyse konnte leider nicht untersucht werden.

Niere: Subakute interstielle Nephritis.

Herzmuskel: Ödem und stärkere Lipofuscinablagerung. Einzelne bindegewebige, spindelige Muskelschwielchen.

Leber: Stärkste Lipofuscinablagerung. Zentrale Stauungsleber mit zentralen, geringfügig leukozytär durchsetzten, gallig imbibierten Läppchennekrosen.

Besprechung der Befunde.

Es handelt sich um zwei Patientinnen mit den typischen klinischen Symptomen des chronischen NN-Ausfalls.

Der Fall I zeichnet sich durch einen relativ kurzen Krankheitsverlauf aus (7 Monate), während sich ja allgemein das Leiden über mindestens 1—3 Jahre hinzieht. Hier mögen die frische Miliartuberkulose und die zuletzt hinzugetretene Enzephalitis den tödlichen Ausgang beschleunigt haben. Im Fall II, wo eine Krankheitsdauer von 2 Jahren festgestellt werden kann, wird der Tod letzten Endes auf ein Versagen des fast völlig zerstörten NN-Rindenorgans zurückzuführen sein.

Pathologisch-anatomisch besteht zwischen den in der Literatur beschriebenen und den von uns beobachteten Fällen eine weitgehende Ähnlichkeit. Im Vordergrund steht ein ausgedehnter Rindenparenchymschwund, wobei eine Zellerneuerung anscheinend nicht stattfindet. Mit Hilfe der noch übrig gebliebenen Rindenzellen wird vom Organismus ein Regenerationsversuch unternommen, erkenntlich an den Regeneratbildungen. Die hormonelle Leistung dieser Rindenzellkomplexe dürfte jedoch den Anforderungen keineswegs genügen bzw. schnell erschöpft sein, denn sie zeigen deutliche Degenerationserscheinungen (s. oben) bis zum völligen Zelluntergang. Eine große Anzahl von Rundzellen beseitigt alle Parenchymreste, wobei es sich augenscheinlich um einen Resorptionsvorgang handelt, und danach erfolgt bindegewebige Umwandlung und narbige Schrumpfung der NN.

Das Mark wird von dem Zerstörungsprozeß in nur geringem Maße mit ergriffen, und es sind Fälle bekannt, bei denen das Mark völlig unversehrt vorgefunden wurde.

Die Veränderungen werden im Schrifttum teils als entzündliche (Rössle, Fahr-Reiche), teils als rein degenerative (Langerhans, Kraus, Matisseck) angesehen. Andererseits wird die Ansicht vertreten, daß zunächst degenerative Vorgänge den Krankheitsprozeß einleiten, und dadurch ausgelöst kommt es am Mesenchym zur entzündlichen Reaktion (Huebschmann, Kovács, Omelskij, Kreibig, Paul). Paunz, der die Bedeutung der Rundzellen in NN näher untersuchte, konnte sie auf Grund ihres Speicherungsvermögens dem RES zuordnen und bezweifelt somit ihren entzündlichen Charakter. Die gleiche Ansicht vertreten Soôs und Ruszkó, die Rundzellen in allen Erwachsenen-NN fanden und sie demzufolge als einen normalen Bestandteil dieser Organe ansehen. Ihre Aufgabe besteht in der Wegschaffung funktionell erschöpfter oder durch irgendwelche, vielleicht toxischen Einflüsse geschädigter Rindenzellen, wobei reichliches Vorhandensein, wie eben besonders bei der NN-Atrophie, auf einen massiven Untergang von Parenchymzellen schließen läßt.

Somit erscheint es naheliegend, die NN-Atrophie als eine primär degenerative Erkrankung aufzufassen.

Die Anwesenheit der Rundzellen genügt wohl auch nicht, etwa ein chronisch entzündliches Geschehen anzunehmen, da man leukozytäre Infiltrate als Zeichen eines akut entzündlichen Schubes vermißt. Letztere werden übrigens in den seltensten Fällen in NN gesehen (Lubarsch), wie überhaupt von einer „akuten NN-Entzündung" in der Literatur, soweit sie uns zur Verfügung stand, noch keine Beschreibung vorliegt.

Die verdickte Kapsel sowie die Verbreiterung des interstitiellen Gewebes können ebenfalls nicht ohne weiteres als Folgen einer Entzündung angesehen werden, da man ja bei Schrumpfungsvorgängen eines Organs, gleich aus welchen Gründen sie auch immer auftreten mögen, stets mit einem bindegewebigen Ersatz des untergegangenen Parenchyms rechnen muß (Kraus). Zwar gibt es auch Fälle von NN-Atrophie ohne Verdickung der

Kapsel und des Interstitiums, und man liest verschiedentlich den Namen „einfache“ (nicht entzündliche) Atrophie (im Gegensatz zur „schwieligen“, entzündlich bedingten Atrophie). Dennoch werden alle anderen, für dieses Krankheitsbild charakteristischen histologischen Merkmale beschrieben, und es dürfte sich somit nur um graduelle Unterschiede ein und derselben Veränderung handeln.

Zur Ätiologie der Nebennierenatrophie.

Wie eingangs erwähnt, ist es sehr schwierig, aus den NN-Veränderungen Schlüsse auf eine bestimmte Ursache ziehen zu wollen. Auffällig ist aber der doppelseitige Befall, der regelmäßig beobachtet wird und auf eine hämatogene Schädigung beider Organe hindeutet. So nahm schon Kovács, der von einer „zytotoxischen Schrumpfnebenniere“ sprach, mit anderen Autoren (Omelskij, Paul, Kiefer, Maßhoff) eine dauernd anhaltende toxische Wirkung eines unbekannten Giftes (hypothetisches Toxin) auf die NN an.

Zweifellos können gewisse Gifte nachhaltig die NN schädigen, wie das Wells mit dem Germanin experimentell beweisen und auch beim Menschen beobachten konnte.

Weiterhin beschreibt Kief ausgedehnte NN-Degenerationen nach Grippepneumonie, und von einigen Autoren wird über ein gehäuftes Auftreten von M.A. bei NN-Atrophie nach Grippeepidemie berichtet (Schlesinger, Matras, Kreibig, Windholz).

Tuberkulotoxine sollen das gleiche bewirken können (Bernard, Bigart, Kiyokawa). Dies wäre immerhin denkbar, zumal bei schweren Lungentuberkulosen oftmals klinisch die Symptome einer NN-Insuffizienz beobachtet werden können (Behrendt).

Die in unserem Fall I erst in tabula diagnostizierte Miliartuberkulose kann man aber wohl als ätiologisches Moment ausschließen, da der M.A. schon länger bestand.

Früher wurde der Lues, besonders der Lues connata („Perihypernephritis“ Simmonds) eine Bedeutung beigemessen. Fahr-Reiche sahen proliferierende Gefäßprozesse, die sie für spezifisch hielten. Jedoch dürften Gefäßveränderungen allein wohl nicht für diese Annahme genügen, zumal bei den meisten der veröffentlichten Fälle eine Lues ausgeschlossen werden konnte (Anamnese, Seroreaktionen).

Auf jeden Fall bleibt ein großer Teil, ja die Mehrzahl aller Fälle ätiologisch völlig unklar („idiopathische“, „primäre“ oder „genuine“ NN-Schrumpfung, Kraus, Blasek, Matisseck u. a.).

Außerdem kann man sich ja nur dann für ein Toxin als ätiologischen Faktor entscheiden, wenn deutliche Beziehungen zwischen Toxinwirkung einerseits und NN-Schädigung andererseits nachzuweisen sind. Das ist aber nur sehr selten möglich. Im übrigen ist die chronische NN-Insuffizienz eine immerhin nicht häufig auftretende Erkrankung, trotzdem bekanntlich außer den oben angeführten Giften noch eine Vielzahl anderer Stoffe die NN anzugreifen imstande ist. Man denke nur an alle „stress“-erzeugenden Schädlichkeiten (Selye), die über den HVL (ACTH) die NN zu Abwehrreaktionen veranlassen, wodurch der Organismus in die Lage versetzt wird, erfolgreich Widerstand zu leisten.

Man wird also für die Entstehung einer chronischen NN-Insuffizienz, ganz gleich, welche pathologische Veränderung letzten Endes an den NN zu finden ist, primär eine Funktionsstörung dieser Drüsen, oder besser des Hypophysen-NN-Systems als Voraussetzung annehmen müssen, nachdem man heute die untrennbaren Beziehungen zwischen beiden Organen deutlich erkannt hat. Wo der Sitz dieser Störung zu suchen sein wird, ist natürlich schwer zu entscheiden. Jedenfalls ergibt sich daraus auch die Möglichkeit, einen hypophysär bedingten M.A. mit in Betracht zu ziehen. So wird gerade die NN-Atrophie im Schrifttum hin und wieder als Folge eines Hypophysenausfalles angesehen.

Bekanntlich geht die NN-Entwicklung unter dem Einfluß des kortikotropen Impulses vor sich (Erbslöh, Rotter). Dieser wiederum erfährt eine Steuerung durch übergeordnete Hirnzentren (insbesondere des Hypothalamus), und man kennt die bei Anenzephalie regelmäßig zu findende NN-Hypoplasie.

Daneben wäre es aber denkbar, daß auch andere, morphologisch nicht faßbare Störungen in der Hormonproduktion des HVL bei sonst normaler Entwicklung des ZNS eine NN-Hypoplasie zu erzeugen vermögen, so daß daraufhin auch einmal eine chronische NN-Insuffizienz entstehen könnte.



Im Schrifttum wird hin und wieder von einer NN-Hypoplasie bei M.A. gesprochen, statt von einer NN-Atrophie. Die Differentialdiagnose dürfte aber nicht ganz leicht sein, da man den NN nicht ohne weiteres ansehen kann, ob sie hypoplastisch oder atrophisch sind, und histologisch adenomatöser Umbau auch bei Hypoplasie gefunden wird, wie das an einem Fall unseres Institutes beobachtet werden konnte (4 Monate altes Mädchen mit M.A. bei NN-Hypoplasie).

Man wird sich vielleicht nur bei Kindern und jugendlichen Individuen, desgleichen, wenn familiäre Häufung festgestellt werden kann (Fahr-Reiche, Neumann), zur Diagnose „NN-Hypoplasie" entschließen können. Der M.A. ist aber in der Regel eine Krankheit des mittleren Lebensalters, und es erscheint zweifelhaft, daß hypoplastische NN bis ins Erwachsenenalter hinein voll funktionstüchtig sein sollen.

Neben den angeborenen Regulationsstörungen im Hypophysen-NN-System werden erworbene sicher auch eine Rolle spielen können. So sieht man nach Schwangerschaft gelegentlich endokrine Erkrankungen auftreten (Simmondsche Kachexie, pluriglanduläre Insuffizienz), und es wäre zu erwägen, ob nicht post partum auch einmal eine bleibende Störung in der Produktion des ACTH die Ursache eine Addison sein könnte. Diese Entstehungsmöglichkeit erscheint in unserem Fall II denkbar, da sich die Symptome bemerkenswerterweise nach der Geburt eines Kindes entwickelten.

Im Fall I läßt sich eine Ursache für eine erworbene hypophysäre Störung nicht nachweisen.

Bei M.A. findet man ziemlich häufig Veränderungen an den β-Zellen der Hypophyse (Kraus, Berblinger, Rasmussen u. a.). Neben Degenerationserscheinungen steht besonders Verminderung der Basophilen im Vordergrund (vgl. auch Fall I).

Nicholson fand Schwund der basophilen Zellen nur dann bei Addisonscher Erkrankung, wenn sie durch NN-Atrophie bedingt war, während Berblinger diese Veränderungen sowohl bei der NN-Atrophie, als auch bei der NN-Tuberkulose feststellte.

Die Hypophysenbefunde werden von manchen Autoren als sekundär angesehen (Kraus, Blasek, Rotter, Schroers). Rotter und Schroers meinen, daß diese zu gering wären, um eine NN-Atrophie zu erzeugen. Dagegen ist zu sagen, daß es wohl nicht so leicht ist, histopathologisch ein Urteil über den Funktionszustand der Drüse fällen zu wollen, da man ja nicht in der Lage ist, morphologisch Dysfunktionen, die durchaus auch bei histologisch normal aussehenden Hypophysen bestanden haben können, zu erfassen.

Es wäre immerhin denkbar, daß die Hypophysenveränderungen sowohl primär als auch senkundär entstehen könnten, vielleicht derart, daß bei der Schrumpfnebenniere primär die Hypophysenstörung besteht, während bei der NN-Tuberkulose, -Amyloidose usw. eventuell eine Auswirkung auf die Hypophysentätigkeit mit denselben histologischen Merkmalen erst sekundär in Frage käme.

Schwierig zu beantworten ist gleichfalls die Frage, inwieweit atrophische NN morphologisch Hinweise auf einen mangelhaften kortikotropen Einfluß erkennen lassen. Jedoch scheinen hier die histologischen Untersuchungen der NN hypophysektomierter Ratten von Tonutti gewisse Anhaltspunkte zu geben, wenngleich natürlich die Verhältnisse beim Tier nicht so ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind, und zum anderen in unseren Fällen die Hypophysen weder entfernt, noch durch irgendwelche Prozesse zerstört waren. Dennoch könnte eine hypophysäre Störung als Ursache des Leidens in ihrer Auswirkung bis zu einem gewissen Grade einer Hypophysektomie gleichkommen.

Die Tonuttischen Vorstellungen über die Funktion der Nebennierenrinde (NNR), deren Zonen unter dem Einfluß des ACTH Umbauvorgänge im Sinne der „progressiven und regressiven Transformation" durchmachen, haben überdies nach den heutigen Anschauungen für den Menschen ebenfalls Gültigkeit. Dies möge kurz an einem Fall aus unserem Institut erläutert sein:

Sekt.-Nr. 1040/52 (Obduzent Dr. Helbig): Es handelt sich um ein Kraniopharyngeom bei einem 17jährigen Jüngling mit völliger Zerstörung der Hypophyse durch den Tumor, so daß man praktisch auch von einer „Hypophysektomie" sprechen kann.

Nebennieren: Ausgesprochene Atrophie (links 1,5 g, rechts 1 g). Rinde deutlich verschmälert. Von den drei Zonen ist die Fasciculata noch am besten erhalten. Die Zellen der

Glomerulosa sind stark verkleinert und gleichen nach der Kapsel zu undifferenzierten Vorstufen (Blastemzellen). Die Kapsel erscheint dadurch relativ dick und in den inneren Schichten kernreicher. Eine gut ausgebildete Zona reticularis fehlt. Im Mark außer teilweiser Verbreiterung des Interstitiums keine Besonderheiten.

Die Veränderungen sind im wesentlichen in der inneren und äußeren Rindenschicht lokalisiert (s. auch Tonutti), und man kann sie mit Sicherheit als Zeichen einer regressiven Transformation werten. Vielleicht könnte man hier von einer Vorstufe der Schrumpfnebenniere sprechen.

Im Vergleich mit den Tonuttischen Befunden beim hypophysektomierten Tier und den Erkenntnissen Selyes, der den M.A. u. a. bekanntlich als sogenannte „Adaptationskrankheit" als Folge einer „Entgleisung" des Adaptationsmechanismus auffaßt, ließen sich nun bei der NN-Atrophie, wenn ihre Ursache in einer Störung der HVL-Funktion zu suchen wäre, folgende Überlegungen anstellen:

Nimmt man an, daß aus irgendeinem Grunde der kortikotrope Impuls dauernd unzureichend ist, so wird man eine von vornherein bestehende zu geringe Entfaltung der Transformationsfelder der NNR erwarten können, was gleichbedeutend wäre mit einer ungenügenden Abwehrbereitschaft gegenüber „stress"-erzeugenden Stoffen. Eine Anpassung (Adaptation) bei wiederholten Belastungen könnte nicht erreicht werden, da auf Grund mangelhafter ACTH-Produktion die NNR nicht zu erhöhter Abwehrleistung angeregt würde. Außerdem wäre dadurch der Nachschub von funktionstüchtigen Rindenzellen in keiner Weise gewährleistet, ein Vorgang, der normalerweise ebenfalls eine Steuerung durch den HVL erfährt. Das restliche NNR-Parenchym kann infolgedessen trotz Regenerationsbestrebungen (s. oben) auf die Dauer die hormonellen Aufgaben nicht erfüllen, wodurch es letzten Endes zum Erliegen der NN-Funktion kommt; d. h. das dritte Stadium des Adaptationssyndroms (Stadium der Erschöpfung) wird so zum Dauerzustand, und klinisch würde nun die NN-Insuffizienz im Vordergrund stehen.

Dieses Endstadium dürfte nach obigem Erklärungsversuch meiner Meinung nach auch histologisch erkennbar sein: Als äußeres Transformationsfeld käme die kernreiche innere Kapselschicht in Frage, welche beim Fall I besonders eindrucksvoll zur Darstellung kommt (s. Abb. 4 und 7). Es würde sich danach um geschrumpfte Glomerulosazellen handeln, welche infolge mangelhafter ACTH-Ausschüttung nicht mehr in reife Rindenzellen transformiert werden konnten und so wieder zu undifferenzierten bindegewebszellähnlichen Blastemzellen wurden.

Eine Innenzone ist in den Präparaten nicht mehr zu erkennen, und die die Regenerate zusammensetzenden Zellen wären somit atypische Fasciculatazellen.

Für das Vorliegen einer hypophysären Störung spricht auch der Status lymphaticus. Dies ist insofern verständlich, als es während der Alarmreaktion zunächst u. a. zu einer Lymphopenie und Involution des thymolymphatischen Apparates kommt, dieser Zustand jedoch im dritten Stadium ins Gegenteil umschlägt — Lymphozytose, Status lymphaticus. (Eine Lymphozytose, die beim Addison sonst üblich ist, konnte bei unseren Fällen nicht beobachtet werden.) ACTH allein bewirkt keine Veränderungen im Blutbild (Dougherty-White). Diese Verschiebungen erfolgen erst unter Mitwirkung der NNR. Daher ist es erklärlich, wenn nach Ausfall der NN die Lymphozytose und der Status lymphaticus bzw. — thymicolymphaticus bestehen bleiben.

Zusammenfassung.

Im vorstehenden wurde über zwei Fälle von NN-Atrophie bei M.A. berichtet. Es handelt sich dabei um eine fortschreitende Degeneration des Rindenparenchyms. Die restlichen Rindenzellen verschmelzen zu kugeligen Regeneraten. Nach Untergang der Rindenbezirke erfolgt Wucherung von Rundzellen (RES), deren Aufgabe in einer Beseitigung der Parenchymtrümmer besteht. Eine entzündliche Genese der NN-Atrophie ist abzulehnen. Als Ursache des Leidens wird eine Störung im Regulationsgleichgewicht Hypophyse-NNR angenommen (mangelhafter kortikotroper Einfluß). Es besteht die Möglichkeit einer solchen Störung nach Schwangerschaft.

Die von Tonutti an NN hypophysektomierter Tiere erhobenen Befunde werden mit denen bei der NN-Atrophie des Menschen verglichen. Die Beschreibung eines Falles von

NN-Atrophie bei einem Kraniopharyngeom, das die Hypophyse völlig zerstörte, scheint die Ansichten Tonuttis auch für den Menschen zu bestätigen.

Der M.A. wird mit Selye als sogenannte „Adaptationskrankheit" aufgefaßt.

Literatur.

Bachmann, R., Erg. d. Anat. u. Entw.-Gesch. **33,** 31 (1941). — **Berblinger, W.,** Virchows Arch. **309,** 302 (1942). — **Behrendt, H.-J.,** Ärztl. Wschr. 6. Jg., H. 15, 348 (1951). — **Bernard,** zit. bei Maßhoff. — **Bigart,** zit. bei Maßhoff. — **Blasek, St.,** Frankf. Z. f. Path. **38,** 502 (1929). — **Dougherty, Th. F.,** u. **White, A.,** Ref. Ber. ü. d. allg. u. spez. path. Anat. **1949,** Nr 1, 350. — **Erbslöh, Fr.,** Klin. Wschr. **1947,** Nr 39/40, 623. — **Fahr, Th.,** u. **Reiche, F.,** Frankf. Z. Path. **22,** Nr 20, 231. (1919). — **Greene, R.,** The practice of endocrinology Eyre and Spottiswoode (Publishers) LTD 14, 15 and 16 Street W.C. 2 (1948). — **Henke-Lubarsch,** Handb. d. spez. path. Anat. VIII, 1926. — **Huebschmann,** Zieglers Beitr. **69,** 352 (1921). — **Jores,** Klinische Endokrinologie. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1949. — **Kief, H.,** Zbl. Path. **87,** 387 (1951). — **Kiefer,** zit. bei Maßhoff. — **Kiyokawa,** zit bei Maßhoff. — **Kovács, W.,** Zieglers Beitr. **79,** 213 (1928). — **Kraus, E. J.,** Zieglers Beitr. **247,** 421 (1923). — Ders., Zieglers Beitr. **78,** 283 (1927). — **Kreibig, W.,** Frankf. Z. Path. **36,** 668 (1928). — **Langerhans,** Verh. d. dtsch. path. Ges. 6. Tagg., 254 (1903). — **Lubarsch, O.,** zit. bei Paunz. — **Maßhoff, W.,** Zieglers Beitr. **100,** 413. (1938). — **Matisseck, H.,** Virchows Arch. **308,** 700 (1942). — **Matras,** zit. bei Maßhoff. — **Neumann, J.,** Münch. med. Wschr. **14,** Nr. 1, 488 (1916). — **Nicholson,** zit. in Romeis: Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen VI/3/III (1943). — Ders., zit. bei Jores, Klin. Endokr. — **Omelskij, E.,** Virchows Arch. **271,** 377 (1929). — **Paul, F.,** Virchows Arch. **282,** H. 2, 327 (1931). — **Paunz, Th.,** Virchows Arch. **242,** 138 (1923). — **Rasmussen,** zit. bei Greene. — Ders., zit. bei Romeis. — **Rössle, R.,** Verh. d. dtsch. path. Ges. 17. Tagg., 220 (1914). — **Rotter, W.,** u. **Schroers,** Frankf. Z. Path. **59,** 339 (1947/48). — Ders., Verh. d. dtsch. path. Ges. **32,** 170 (1948). — **Schlesinger,** zit. bei Maßhoff. — **Selye, H.,** Dtsch. med. Wschr. **1951** Nr 31/32, 965. — Ders., u. **Constantinides,** Paris, Ref. Ber. ü. d. allg. u. spez. Path. **1949,** Nr. 3, 384. — **Simmonds, M.,** Virchows Arch. **218,** 152 (1914). — **Soós, J.,** u. **Ruszkó, E.,** Frankf. Z. Path. **43,** 340 (1932). — **Tonutti, E.,** Z. mikrosk.-anat. Forschg **50,** 495 (1941). — Ders., Z. mikrosk.-anat. Forschg **51,** 346 (1942). — **Wells,** zit. bei Matisseck. — Ders., zit. bei Jores, Klin. Endokr. — **Windholz,** zit. bei Maßhoff.

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. W. Fischer, Jena; für den Anzeigenteil: Kurt Schröder (VEB Gustav Fischer Verlag), Jena, Villengang 2, Ruf: 4141, 4142; z. Z. gilt Anzeigenpreisliste Nr. 2. Verlag: VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, Villengang 2, Ruf: 4141, 4142; Satz und Druck: Druckerei „Magnus Poser" Jena, Zweigbetrieb, V/10/2. Printed in Germany. Veröffentlicht unter der Lizenznummer 2212 des Amtes für Literatur und Verlagswesen der Deutschen Demokratischen Republik.

Zentralblatt
für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Bd. 91 Ausgegeben am 17. Januar 1954 Heft 4/5

Originalmitteilungen.

Nachdruck verboten.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg,
Direktor: Prof. Dr. E. Randerath
und dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie,
Direktor: Prof. Dr. R. Kuhn.)

Weitere histoanalytische Untersuchungen an sogenannten Paraproteinkristallen.

Von **Volker Becker** und **Karl Dury.**

Mit 7 Abbildungen im Text.

In einer früheren Mitteilung hat der eine von uns (Becker) über histochemische Untersuchungen an kristallinen Ablagerungen von sogenannten Paraproteinen bei dem menschlichen Plasmozytom berichtet. Wir kamen darin zu dem Schluß, daß die sogenannten Paraproteinkristalle zwar, wie Randerath schon früher betonte, uneinheitlich in ihrer Zusammensetzung seien, wesentliche Beimengungen anderer Stoffgruppen als Eiweißkörper jedoch nicht enthielten. Wir erwähnten damals den besonders eindrucksvollen Fall eines Plasmozytomes bei einem Pferde, den Sályi beschrieben hat. Durch die Freundlichkeit von Herrn Professor Sályi, Budapest, dem wir auch an dieser Stelle ganz besonders danken, konnten wir an den mächtigen Kristallablagerungen dieses Pferde-Plasmozytoms unsere Untersuchungen fortsetzen.

Eine kurze Zusammenfassung des Falles von Sályi, wie wir sie aus seiner Originalmitteilung entnehmen, sei zur Kennzeichnung des uns zur Verfügung stehenden Materials angeführt:

„Es handelte sich um einen 21jährigen Wallachen ungarischer Rasse, der in schwach mittelmäßiger Kondition am Budapester Schlachthof geschlachtet wurde. Anamnestische Angaben über klinische Symptome standen nicht zur Verfügung ...

Aus dem Obduktionsbefund: Im mittleren Drittel der linken Halsseite, unmittelbar neben dem Nackenband, befindet sich ein menschenkopfgroßes geschwulstartiges Gebilde, dessen Schnittfläche grauweiß oder blaß bräunlichgrau ist. Seine Konsistenz ist nicht einheitlich. Beiläufig ein Viertel des Gebildes ist von elastisch derber Konsistenz und verhältnismäßig leicht zerreißbar, der übrige Teil ist dagegen bretthart und auch mit dem Messer schwer zu schneiden. Die Teile verschiedener Konsistenz liegen unregelmäßig zerstreut und sind nicht scharf voneinander abgegrenzt. Das Gebilde ist von dem lamellösen Teil des Nackenbandes, der Nackenplatte leicht abzulösen, dagegen hängt es mit dem Nackenstrang fest zusammen, es dringt auch in die Substanz der benachbarten Halsmuskeln hinein, ohne durch eine kontinuierliche Bindegewebshülle abgegrenzt zu sein. In der Nähe des geschwulstartigen Gebildes, im Unterhautzellgewebe und in den intermuskulären Faszien finden sich auch einige erbsen- bis hühnereigroße Gebilde. Diese sind mit einer 1—2 mm dicken bindegewebigen Kapsel umgeben. Ihre Schnittfläche und ihre Substanz ist ähnlich den bretharten Teilen des neben dem Nackenband liegenden Gewächses...

„In der Leber und Lunge sind unregelmäßig zerstreute zahlreiche (je nach Organ 50—60), im allgemeinen erbsen- bis ausnahmsweise linsen- oder nußgroße, im ganzen rundliche Herde von knorpelartiger Konsistenz zu finden.

„Die Schnittfläche der Herde ist gelblichweiß, wachsartig. Ihre Substanz läßt sich durch starken Druck zermalmen und ist — dem Knorpel ähnlich — mit dem Messer schneidbar. Sie ist so transparent, daß man durch ihre 1—2 mm dicke Schichten blickend die Konturen gedruckter Buchstaben des untergelegten Papieres erkennen kann. An der Schnittfläche der größeren Herde, besonders in der Mitte, treten undurchsichtige, grauweiße, kalkige Fleckchen in Erscheinung. Die kleineren Herde sind mit einer $\frac{1}{2}$—1, die größeren mit einer 2—3 mm dicken bindegewebigen Kapsel umgeben.

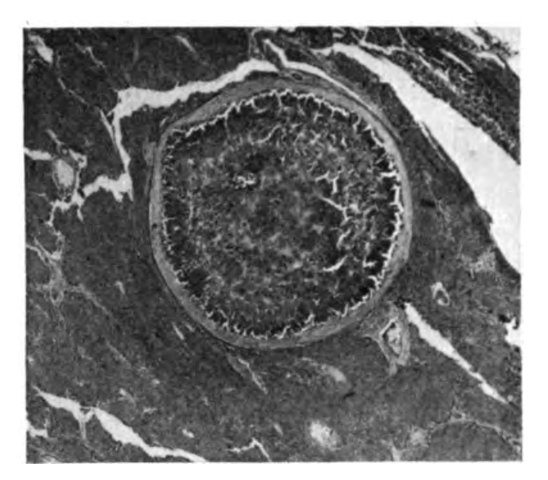


Abb. 1. Knotenförmige Ablagerung sogenannter Paraproteinkristalle mit bindegewebiger Abkapselung in der Leber des Pferdes. H.-E. Vergr. 10×.

„Histologisch handelte es sich bei dem Tumor in der Nackengegend um ein typisches, extra-medulläres Plasmozytom, in dem sich zwischen den Plasmazellen vereinzelt nadel- bzw. prismenförmige Kristalle finden. Die erwähnten bretthарten Geschwulstteile lassen Plasmazellen fast gänzlich vermissen, es finden sich größere Kristallfelder, die durch aus kollagenfaserigem Bindegewebe bestehende Scheidenwände begrenzt sind. Die Wirbelsäule konnte aus äußeren Gründen nicht untersucht werden."

Aus der Leber und Lunge übersandte uns Herr Prof. Sályi einige Knoten. Der Befund ist überraschend und beim Menschen in dieser Form noch nicht beschrieben worden. Sályi bemerkt auch, daß bei Haustieren ein mit Kristallbildung einhergehendes Plasmozytom bisher wohl noch nicht beobachtet worden ist.

Im Gewebe der Leber bzw. der Lunge, das nur leicht in seinem Aufbau und in seiner Grundstruktur verdrängt ist, liegt ein je 0,4—0,9 cm im Durchmesser haltender Knoten. Von dem Organgewebe ist dieser Knoten durch eine mehr oder weniger breite Kapsel aus faserigem Bindegewebe getrennt (Abb. 1). Die zellige Reaktion der Umgebung ist nur geringfügig. Nur an einzelnen Stellen finden sich vielkernige Riesenzellen.

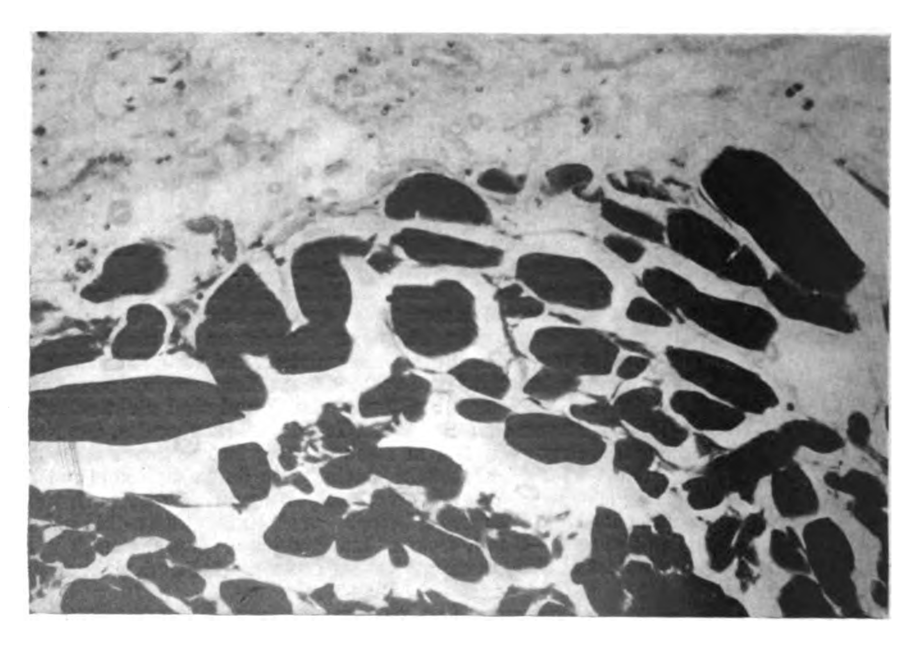


Abb. 2. Derselbe Knoten wie Abb. 1. Randgebiet. Die Kristalle sind deutlich voneinander abgegrenzt. Weigerts Fibrin-Färbung. Vergr. 120×.

Von dieser Kapsel relativ scharf abgegrenzt, durch feinfaserige septenartige Scheiden am äußersten Rande noch voneinander getrennt liegen rhombische, nadelförmige, rundliche (Querschnitte!), sechseckige oder auch bizarr geformte und nach Größe und Form unterschiedene Kristalle. Die Einzelkristalle sind wesentlich größer als die Zellen der Umgebung. Am äußersten Rande ist die Kristallstruktur noch am besten erkennbar (Abb. 2), da dort die Einzelkristalle dem ganzen Konglomerat eine stachelige Begrenzung geben. Je weiter man nach innen in den Kristallknoten hineingeht, desto dichter liegen die Kristalle, desto weniger lassen sich einzelne Kristallindividuen unterscheiden, so daß man Zweifel haben kann, ob der ganze Knoten aus Kristallen besteht. Wenn in den äußeren Randpartien des Konglomerates noch hier und da eine bindegewebige Scheide die Kristalle

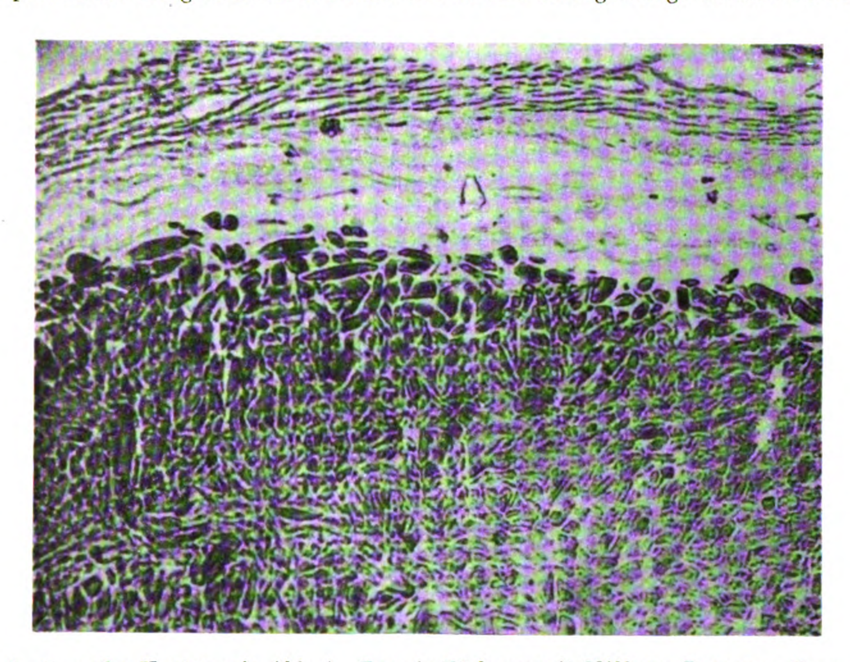


Abb. 3. Derselbe Knoten wie Abb. 1. Tyrosin-Färbung mit Millons Reagenz. Vergr. 60×.

voneinander trennt, so sind im Innern des Knotens nur noch ganz vereinzelte Fäserchen erkennbar. Ineinandergeschachtelt, grob- und feinschollig schieben sich die Kristalle wie Treibeis übereinander. Dies erkennt man am besten bei einer Färbung, die die Kristallindividuen zwar anfärbt, doch mehr durchscheinend und zart die Einzelkristalle erkennen läßt. Dies gelingt mit der histochemischen Färbung von Tyrosin mit Millons Reagenz. Bei dieser Färbung lassen sich die Kristalle weit ins Innere hinein verfolgen und voneinander unterscheiden (Abb. 3).

Wie Sályi beschreibt, fanden sich in der Lunge und in der Leber je etwa 60 dieser Kristallkongolomerate. Wenn man auf dem Schnitt einen so gut wie gewebsfreien Knoten von dieser Größe (um 0,5 cm) fast reaktionslos liegen sieht, kann man auf den ersten Blick an der Kristallnatur zweifeln. Daß es sich aber um Kristalle handelt, wird außer der beschriebenen Randstruktur und der besseren Erkennung bei der Tyrosinfärbung auch durch das Röntgendiagramm gesichert. Die Abb. 4 zeigt die Debye-Scherrer-Aufnahme eines Lungenknotens, die zwar schwache, jedoch deutlich Interferenzlinien zeigt.

Morphologisch sind die Bestandteile der Knoten, die manchmal kreisrund, manchmal auch bohnenförmig gekrümmt sind, nicht einheitlich. Einerseits sind die Kristalle verschieden strukturiert, andererseits kann man aber an vielen Knoten — jedoch nicht bei allen — eine konzentrische Schichtung in der Art einer Kokarde erkennen. Im Innern des Knotens findet sich ein etwa den halben Radius einnehmender zentraler Kern, der im Mikroskop noch dichter erscheint, bei dem auch bei der Tyrosinfärbung die Kristalle nicht

überall voneinander unterschieden werden können und der wohl weitgehend aus amorphen Eiweißausfällungen besteht. Bei einigen Färbungen, besonders bei der Azanfärbung, verhält sich das Zentrum des Knotens auch färberisch anders als die breite kristalline Schale (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Färberisches Verhalten der sogenannten Paraprotein-Kristallkonglomerate.

Färbung	Zentrum	Schale
H.-E.	schwach blau	rot
v. Gieson	braun	gelb
Azan	blau	rot
Fibrin	blau	blau
Kongorot	schwach positiv	schwach positiv
Jodreaktion	negativ	negativ
Chromalaun-Gallocyanin	negativ	negativ

Am auffallendsten ist der Farbunterschied zwischen Zentrum und Schale bei der Heidenhainschen Azanfärbung. Scharf voneinander getrennt ist das zentrale Gebiet blau, die kristalline Schale rot anfärbbar. Obwohl auch einzelne kleinere Kristalle im blauen Kerngebiet rot, in dem roten Schalengebiet blau inselartig liegen, ist der Farbunterschied

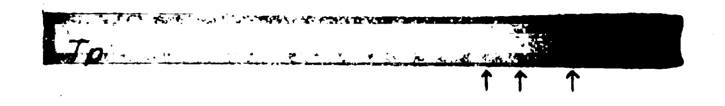


Abb. 4. Paraproteinkristall mit 20 μ Aluminium gefiltertem Röntgenlicht. Interferenzlinien bei ↑↑↑. (Aufgenommen von Herrn E. Röhm, MPI Heidelberg.)

makroskopisch bereits zu erkennen. In seinem Referat auf der Dortmunder Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 1948 weist Randerath auf diese verschiedene Tingierbarkeit der Kristalle hin. Randerath beschreibt, daß rote und blaue Kristalle häufig dicht nebeneinander lägen, daß in anderen Fällen ein roter Kristallkern von azanblauem, kristallinem Material umgeben wird. Schumann deutet dieses Verhalten durch eine zeitlich spätere Entstehung des blauen kristallinen Mantels um den früher entstandenen roten Kern. Anders liegen die Verhältnisse bei unseren Knoten. Während Randerath von Kristallindividuen, die sich rot und blau bei der Azanfärbung tingieren, spricht und abbildet, sind in unseren Kristallknoten die Kristallindividuen immer einheitlich entweder rot oder blau gefärbt. Auch Randerath beschreibt nur rote oder nur blaue Kristallindividuen, die nebeneinander vorkommen. Das Besondere an der Unterschiedlichkeit der Färbung in unseren Kristallknoten ist der topographische Ausfall der Färbung, die im Zentrum fast rein blau, im Mantelgebiet fast rein rot sich darstellt, so daß die kokardenartige Schichtung des Kristallkonglomerates besonders deutlich wird. Es läßt sich jedoch, wie Randerath betont, weder mit färberischen Methoden noch auf Grund der Bestimmung der optischen Konstanten mehr über diese Verschiedenheit sagen.

Die Verbindung des weitgehend amorphen Zentrums mit dem kristallinen Mantel kann nicht sehr fest sein, da es vorkommt, daß am Schnittpräparat der Kern herausfällt, so daß die Schale nur noch ein Loch umschließt. Präparatorisch konnten allerdings Randzone und Kern nicht getrennt werden, so daß sich die unten angeführten chemischen Untersuchungen auf das Material des Gesamtknotens beziehen.

Es sei noch erwähnt, daß wir versuchten, die Kristalle nach der Form einzuteilen. Thiele hat einige Typen von Paraproteinkristallen angegeben, die er in solche, die nur intrazellulär beobachtet worden seien, und solche, die sich nur extrazellulär fänden, unterteilt. Wir fanden in unseren Präparaten so gut wie alle Typen Thieles, so daß eine Unterscheidung nach der Kristallform im Sinne der Thieleschen Gedankengänge nicht möglich war.

Es lag uns daran, die Beziehungen dieser Paraproteinablagerungen bei dem Plasmozytom zu dem Bence-Jones-Eiweißkörper (BJE) zu untersuchen.

Biochemisch ist der BJE gerade in der letzten Zeit durch mikrobiologische quantitative Aminosäurenanalyse öfters untersucht worden (Schreier; Schreier und Plückthun; Ågren; Jirgensons, Landua und Awapara; vgl. Zusammenfassung bei Waldenström). Nach Schreier sowie Dent und Rose ist der BJE durch den Mangel an Methionin charakterisiert. In einigen Analysen fanden sich Spuren von Methionin, doch werden diese als Verunreinigungsfolge angesehen. Dadurch, daß sich die Kristallkonglomerate unserer Präparate leicht aus dem Gewebe herauspräparieren ließen, sind wir in der Lage gewesen, chemische Untersuchungen an diesem nahezu reinen Kristallmaterial durchzuführen. Die Verbindung der bindegewebigen Kapsel, die die Kristallkonglomerate umhüllt, zu den Kristallen ist locker und bereitet bei der Präparation keinerlei Schwierigkeiten.

Es lag nahe, die Kristalle zu einer elektrophoretischen Untersuchung ihres Eiweißbestandes zu benützen. Da jedoch die Knoten von 1945 bis 1952 in Formalin gelegen haben, war das Eiweiß so vollständig gefällt, daß eine Eiweißabspaltung für die elektrophoretische Untersuchung nicht mehr möglich war[1]).

Die nähere chemische Untersuchung des Proteins ergab einen Wassergehalt von 61,49% und entsprechend einem Gehalt an Trockensubstanz von 38,51%. Der Stickstoffgehalt der Trockensubstanz entsprach mit 15,04% dem von Proteinen her gewohnten Werte.

Zur Bausteinanalyse unterwarfen wir zunächst die Substanz der sauren Hydrolyse (6n HCl; 12 Std., 110°, zugeschmolzenes Rohr). Die nur leicht braungefärbte Lösung wurde im Vakuumexsikkator eingedunstet. Der Trockenrückstand gab eine deutliche Jod-Azid-Reaktion auf -SH-Gruppen (vgl. Feigl) und wurde papierchromatographisch untersucht.

Im zweidimensionalen Papierchromatogramm (Whatmann 1 oder 4 bzw. Schleicher und Schüll Nr. 2043 b, 1. Lösungsmittelgemisch: 75 Teile sec. Butanol, 15 Teile Ameisensäure [85%], 10 Teile Wasser; 2. Lösungsmittelgemisch: 80% Phenol) ließen sich folgende 15 Aminosäuren erkennen (Abb. 5):

Alanin	Glycin	Phenylalanin
Arginin	Histidin	Prolin
Asparaginsäure	Leucin bzw.	Serin
Cystin	Isoleucin	Threonin
Glutaminsäure	Lysin	Valin bzw. Methionin

Da unter den Bedingungen der sauren Hydrolyse Tryptophan zerstört wird, hydrolysierten wir eine zweite Probe des Proteins mit kalt gesättigter, wäßriger Barytlösung (24 bzw. 48 Std. 110°). Dabei konnte jedoch kein vollständiger Aufschluß erzielt werden, genau so wenig wie mit bei 0° gesättigter, wäßriger schwefliger Säure (48 Std. 110°), eine Methode, die ebenfalls zur Bestimmung des Tryptophans empfohlen wird. Trotzdem gelang es im Barythydrolysat Tryptophan durch einen zusätzlich auftretenden Fleck im zweidimensionalen Papierchromatogramm zwischen dem Fleck des Leucins und dem des Tyrosins eindeutig nachzuweisen (Abb. 6). Auffällig war das vollständige Fehlen des Alanin im basischen Hydrolysat. Tryptophan konnte weiterhin nach einer noch empfindlicheren Methode, die seine Trennung von allen übrigen Aminosäuren gestattet (Wieland), nachgewiesen werden: Sie besteht in einer eindimensionalen Papierchromatographie mit sehr verdünnter (n/50) Salzsäure. Die Entwicklung geschieht durch Besprühung mit Zimtaldeyhd (1proz. Lösung in Methanol) und Einbringen des Streifens in eine Salzsäuregasatmosphäre. Tryptophan ergibt einen rotbraunen Fleck, der jedoch nicht beständig ist.

---

1) Herrn Dr. St. Sandkühler sind wir für die Hilfe bei diesen Versuchen zu großem Dank verpflichtet.



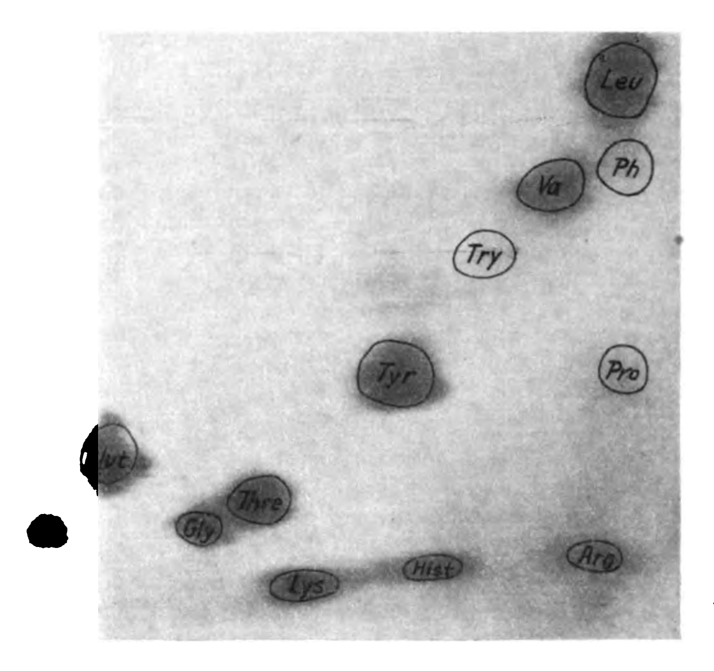


Abb. 5. **Zweidimensionales Papierchromatogramm der Paraproteinkristalle nach saurer Hydrolyse.**

Leu	Leucin	*Iso-Leu*	Isoleucin	*Ph*	Phenylalanin
Va	Valin	*Me*	Methionin	*Pro*	Prolin
Tyr	Tyrosin	*Al*	Alanin	*Thre*	Threonin
Gly	Glycin	*Se*	Serin	*Glut*	Glutaminsäure
Asp	Asparaginsäure	*Cyst*	Cystin	*Lys*	Lysin
Hist	Histidin	*Arg*	Arginin		

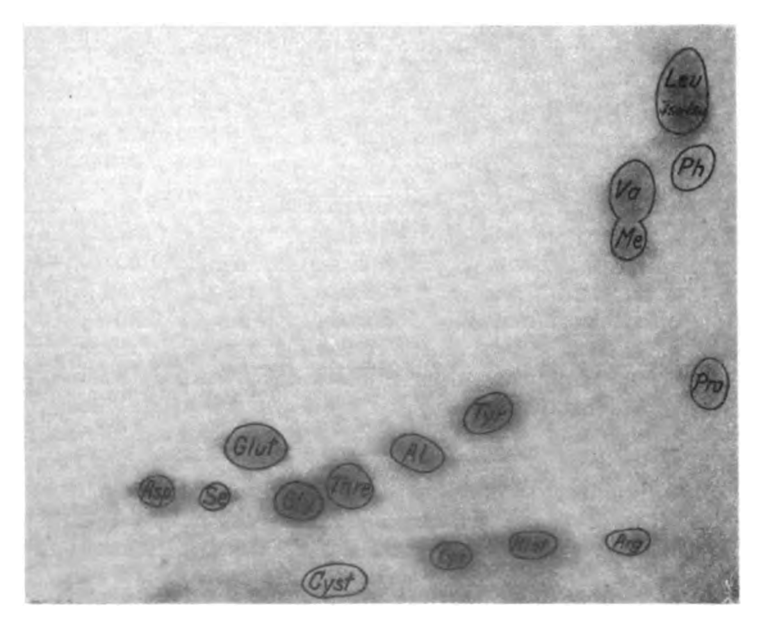


Abb. 6. Zweidimensionales Papierchromatogramm der Paraproteinkristalle nach **basischer** Hydrolyse in Barytlösung zur Darstellung des Tryptophan. Bezeichnungen wie **Abb. 5.**

Die Frage der Methioninbestimmung in unserem kristallinen Protein bot ein besonderes Interesse, weil ein abnorm niederer Gehalt an dieser Aminosäure, wie er auch aus einer Verunreinigung stammen könnte, beim Bence-Jones-Eiweißkörper angetroffen wird.

Zur Trennung von Valin und Methionin, die im gewöhnlichen zweidimensionalen Papierchromatogramm nicht sicher zu unterscheiden sind, benutzten wir die eindimensionale Papierchromatographie mit einem speziellen Lösungsmittelgemisch aus 70 Teilen Methyläthylketon, 15 Teilen Pyridin und 15 Teilen Wasser (Wieland). Ein Testgemisch aus den drei Aminosäuren Valin, Methiorin und Leucin zeigt dabei eine Auftrennung in die drei Komponenten (Abb. 7 A: 3; B: 3). Bei längerer Laufzeit des Chromatogramms gelingt hiermit auch die Trennung von Leucin und Isoleucin. Dadurch konnten wir Isoleucin in dem sauren Hydrolysat nachweisen, während Methionin zunächst vollständig zu fehlen schien (Abb. 7 A). Erst beim sehr starken Auftragen des Probetropfens am Startpunkt trat ein schwacher, etwas verwaschener Fleck auf (Abb. 7 B). Die Nachweisbarkeit von Methionin durch papierchromatographische Methoden wird zwar verschieden angegeben (Dent, 1948: 10 μg, Pratt, 1948: 1 μg), liegt jedoch nicht wesentlich unter derjenigen anderer Aminosäuren. Umgekehrt ist aus der Literatur (vgl. Schreier und Plückthun) bekannt, daß die Papierchromatographie bei der Methioninbestimmung im Hydrolysat vom Bence-Jones-Eiweißkörper versagen kann. Um die qualitative Methioninbestimmung in unserem kristallisierten Eiweiß empfindlicher und ganz eindeutig zu gestalten, trugen wir die Lösung des Hydrolysates streifenförmig auf Whatman-Papier Nr. 1 auf und schnitten nach der Entwicklung des Chromatogramms die Fläche zwischen Valin und Leucin, wo das Methionin vermutet werden konnte, heraus. Durch Neutronenbeschuß im Cyclotron wurde der Schwefel des Methionins nach folgender Gleichung

$$S^{32}(n,p) \rightarrow P^{32}$$

in radioaktiven Phosphor übergeführt, der unter Aussendung einer energiereichen β-Strahlung in einer Halbwertszeit von 14 Tagen zerfällt. Durch Messen dieser β-Strahlung konnte der eindeutige Beweis für das Vorliegen von Methionin erbracht werden.

A B

Abb. 7. Eindimensionales Papierchromatogramm der sogenannten Paraproteinkristalle zur Trennung von Valin und Methionin. A Gewöhnlich großer Tropfen des sauren Hydrolysates. *1* Saures Paraprotein-Hydrolysat allein: Methionin fehlt, Isoleucin ist deutlich von Leucin getrennt. *2* Saures Paraproteinhydrolysat zusammen mit Testlösung (Valin, Methionin, Leucin), Methionin vorhanden. *3* Testlösung allein: Methionin vorhanden. B Besonders starker Tropfen des Eiweißhydrolysates: *1* Saures Paraproteinhydrolysat: zarter, unscharfer Fleck an der Stelle des Methionin. *2* Basisches Paraproteinhydrolysat: Methionin fehlt. *3* und *4* Testlösungen.

Die anschließende mikrobiologische Bestimmung[1]) mit Streptobact. plant. 10 S ergab einen Methioningehalt des Proteins von 0,19%. Unter der Voraussetzung, daß das vorliegende kristalline Eiweiß auch im Molgewicht dem von menschlichen Plasmozytomkranken gewonnenen Bence-Jones-Protein mit einem Molgewicht von 50000 gleicht, besagt ein Gehalt von 0,19% Methionin (Molgewicht 149, 20), daß pro Eiweißmolekül

1) Für die Neutronenbestrahlung danken wir Herrn Dr. K. Schmeiser, für die Ausführung der mikrobiologischen Teste Herrn Dr. E. F. Möller, beide am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg.

nur ein einziges Methioninmolekül eingebaut ist. Die Größenordnung unseres ermittelten Methioningehaltes von 0,19% hält sich übrigens in dem gleichen Rahmen wie der, der von Jirgensons und Mitarbeitern (0,24—0,54%), von Ågren (0,038—0,40% im Urin) und von Schreier und Plückthun (0,0—0,3%) berichtet wurde. Schreier schließt aus diesen Spuren an Methionin, daß es sich um Verunreinigungen in dem Bence-Jones-Präparat handeln müsse. Wir können in unserem Fall ebenfalls eine Verunreinigung annehmen, da ja im histologischen Präparat auch innerhalb des Kristallkonglomerates zwar nur vereinzelt, jedoch deutliche kleine kollagene, nach van Gieson sich rot anfärbende Fäserchen erkennbar sind. Ob es allerdings möglich ist, diesen von uns untersuchten Eiweißkörper vom Pferde überhaupt mit dem abartigen Eiweißkörper bei der menschlichen Plasmozytomkrankheit zu vergleichen, muß erst durch weitere Untersuchungen an Paraproteinkristallen beim Menschen geklärt werden.

Zusammenfassung.

Es wird über histologische, chemische, röntgenologische und papierchromatographische Untersuchungen an sogenannten Paraproteinkristallablagerungen eines Falles von Plasmozytom beim Pferde (Sályi) berichtet.

Die erbs- bis walnußgroßen, fast gewebsfreien Kristallknoten liegen nahezu reaktionslos in Leber und Lunge. Färberisch kann eine (azanblaue) zentrale Zone von einem (azanroten) Mantel unterschieden werden. Die Kristallstruktur wird durch das Röntgendiagramm eindeutig gesichert. Im Papierchromatogramm werden 18 Aminosäuren festgelegt. Die besondere Fahndung auf Methionin ergibt einen so geringen Gehalt dieser Aminosäure (0,19%), daß der Schluß erlaubt scheint, daß es sich hierbei um die Folge der mangelnden Reinheit handelt.

Die Frage der Beziehungen dieser sogenannten Paraproteinablagerungen beim Plasmozytom des Pferdes zu denen beim Menschen und zu dem Bence-Jones-Eiweißkörper wird erörtert.

Literatur.

1. **Ågren, G.,** Acta Chemica Scand. **6,** 1232 (1952). — 2. **Becker, V.,** Zbl. Path. **90,** 81 (1953). — 3. **Block, R. J., Le Strange, R.,** u. **Zweig, G.,** Paperchromatography **1951,** 52. — 4. **Dent, C. E.,** zit. nach Block. — 5. Ders., and **Rose, G. A.,** Biochem. J. **44,** 610 (1949). — 6. **Feigl, F.,** Qualit. Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen. 2. Aufl., S. 378. — 7. **Jirgensons, B., Landua, A. J., Awapara, J.,** Biochimica et biophysica Acta **9,** 625 (1952). — 8. **Pratt,** zit. nach Block. — 9. **Randerath, E.,** Verh. dtsch. Ges. Path. **32,** 26 (1948). — 10. **Sályi, J.,** Acta vet. Acad. scient. Hungaricae **I,** 383 (1951). — 11. **Schreier, K.,** Klin. Wschr. **1950,** 106. — 12. Ders., u. **Plückthun, H.,** Klin. Wschr. **1952,** 677. — 13. **Schumann, H.,** Frankf. Z. Path. **60,** 593 (1949). — 14. **Thiele, H.,** Z. ges. Inn. Med. **5,** 157 (1950). — 15. **Waldenström, J.,** Adv. in Int. Med. **V,** 398 (1952). — 16. **Wieland, Th.,** u. **Bauer, L.,** Angew. Chem. **63,** 511 (1951).

(Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin.
Direktor: Prof. Dr. med. W. Doerr.)

Zur Kenntnis der Lungencirrhose.[1)]

(Beitrag zur Pathologie des elastischen Fasersystems.)

Von **Wolfgang Brandenburg**

Mit 6 Abbildungen im Text.

Die Lungencirrhose wird nur selten im Sektionsgut gefunden, ganz im Gegensatz zur Lebercirrhose. Auch in der Literatur ist der Begriff der Lungencirrhose nur spärlich vertreten. Im Handbuch von Henke-Lubarsch wird sie nicht als eigenes Krankheitsbild erwähnt. Lauche führt sie dort nur in Untertiteln an zwei Stellen an; einmal im Kapitel über die Organisation pneumonischer Exsudate und das andere Mal als Untertitel zum Kapitel der proliferativen interstitiellen Lungenentzündung. — Meessen hingegen betitelt eine seiner Arbeiten „Über Lungencirrhose". Andere Autoren sprechen von interstitieller Lungenfibrose oder auch von Lungeninduration. Alle Autoren belegen mit dieser Nomenklatur Veränderungen des Lungengewebes, die sich hauptsächlich im Interstitium abspielen, sich in beiden Lungen annähernd gleichartig und gleichmäßig ausbreiten und zu einer Schrumpfung der Lungen führen.

A. Eigene Beobachtung.

Die Beobachtung eines ebenfalls in beiden Lungen in gleicher Weise ausgebreiteten schrumpfenden Prozesses, den man schlechthin als Lungencirrhose bezeichnen muß, gibt Anlaß zur Schilderung dieses Befundes und zur Besprechung seiner Besonderheiten.

1. Auszugsweise Darstellung der Vorgeschichte.

Die Anamnese der im Alter von 64 Jahren verstorbenen Patientin ist sehr kurz und bietet wenig. Von den in ihrer Kindheit durchgemachten Erkrankungen sind nur die Masern in ihrer Erinnerung geblieben. — Seit ihrem 30. Lebensjahr etwa hatte die Patientin an „Herzbeschwerden" gelitten; hin und wieder war sie medikamentös behandelt worden (Strophantingaben). Im Jahre 1949 waren die „Herzsbeschwerden" stärker geworden. „Asthma cardiale" lautete die damalige Diagnose. Die Patientin wurde — ohne wesentliche Beeinflussung ihres Leidens — wiederum mit Strophantin behandelt. Es waren inzwischen auch sehr heftige Hustenreize aufgetreten, die einen Arzt zu einer Röntgenkontrolle der Lungen (Ende 1952) veranlaßten. An Hand der Röntgenaufnahme hatte man eine intrathorakale Tumorbildung diagnostiziert und riet zu einer Überweisung ins Krankenhaus.

Am 19. 1. 1952 erfolgte die Aufnahme auf der internen Abteilung der Universitätsklinik im Krankenhaus Westend (Direktor: Prof. Dr. Frhr. v. Kress). Die Patientin bot das Bild schwerster Dyspnoe und besaß einen ängstlichen Gesichtsausdruck. Ihre Haut und die sichtbaren Schleimhäute waren bläulich bis livide gefärbt. Ihr Allgemeinzustand war reduziert. Der Thorax machte nur sehr kleine Atemexkursionen. Die Lungengrenzen standen relativ hoch und waren nicht verschieblich. Der Klopfschall erwies sich über beiden Lungen als verkürzt; man hörte überall fein- bis mittelblasige, teils klingende, teils nichtklingende Rasselgeräusche und Bronchialatmen. Das Herz schien etwas nach rechts verbreitert zu sein; die Herztöne waren leise; die Herzaktion wurde als regelmßig bezeichnet. Der Leib zeigte eine meteoristische Auftreibung. Aszites konnte nicht nachgewiesen werden, Milz und Leber waren nicht tastbar. An den Unterschenkeln und Füßen bestanden geringe Ödeme. Da man einen

1) Auszugsweise vorgetragen in der Sitzung der Vereinigung der Berliner Pathologen (7. 4. 1953).



raumbeengenden Prozeß im Thorax mit Verdrängung des Herzens annahm, wurde die Patientin geröntgt. Der Röntgenbefund lautete: Die ganze rechte Lunge ist eingenommen von fleckigen, zum Teil konfluierenden Verschattungen. Das Zwerchfell ist rechts nicht mehr abgrenzbar. Ähnliche Verschattungen auch im linken Ober- und Unterfeld. Links ebenso wie rechts ist der Herzrand nicht zu verfolgen. Wie die Schichtaufnahmen zeigen, muß von rechts eine Zugwirkung ausgeübt werden, durch die Trachea sowie Ösophagus in den rechten Thoraxraum hinübergezogen werden. Der rechte Oberlappenbronchus ist kurz hinter seinem Abgang konisch zugespitzt, dann geht er über in bronchiektatisch erweiterte Räume. Zwischen rechten Ober- und Unterlappenbronchus liegt eine dichte Verschattung von Eiform. — Diagnose: „Das Gesamtbild entspricht am ehesten einem Tumor mit Atelektase rechts und entsprechender Verziehung des Mediastinums. Dringender Verdacht auf Carcinose der rechten und eines Teiles der linken Lunge.“

Das EKG ließ einen Hinweis auf eine Myokardschädigung und eine Rechtshypertrophie erkennen. — Das hämatologische Untersuchungsergebnis war das folgende: Hb 106, Erythr. 5,4, F.J. 0,89, Leukozytenzahl 7500, Diff.-Blutbild: 6 Stabk., 32 Segmk., 4 Eos., 1 Mast., 52 Lymphoc., 5 Monoc. — In den wenigen Tagen ihres Klinikaufenthaltes verstärkten sich die Dyspnoe und Zyanose. Die Patientin wurde orthopnoisch. Der Hustenreiz quälte sehr. Unter zunehmender Kreislaufschwäche bei hochgradigem Sauerstoffmangel verstarb die Patientin am 2. 2. 1953.

2. Gekürzter Obduktionsbericht.

Die Obduktion (Sekt.-Nr. 92/53) wurde am 3. 2. 1953 durchgeführt. Es konnte kein Tumor gefunden werden. Es fiel aber eine eigentümliche, beide Lungen annähernd gleichartig betreffende Schrumpfung und eine erhebliche Vergrößerung aller intrathorakalen Lymphknoten auf. Ein rechtsseitiger hilusnaher intrapulmonaler Lymphknoten hatte Eigröße. Es wurde zunächst der Verdacht geäußert, es könnte sich um eine Erkrankung des lymphatischen Systems handeln, vielleicht um eine Lymphadenose aleukämischer Art. Die übrigen Organbefunde und das klinische Bild (s. Blutstatus) konnten diesen Verdacht nicht bestätigen. — Es wird im folgenden nur ein Bericht über die Thoraxorgane gegeben: Bei relativ hohem Zwerchfellstand waren die Lungen klein und geschrumpft. Das Mediastinum war nicht deutlich verzogen. Die Pleura mediastinalis war beiderseits mit der Herzbeutelaußenfläche verwachsen, besonders links. Im Bereich der linken Pleurahöhle waren ausgedehnte Verwachsungen sowohl über die Spitze als auch über den paravertebralen und seitlichen Lungenteilen vorhanden. Die linke Lunge ließ sich zum Teil nur scharf lösen. Über der rechten Lungenspitze und dem anschließenden Obergeschoß waren die Pleurablätter ebenfalls verwachsen. — Die freien Pleurateile beider Lungen hatten eine feingehöckerte Oberfläche, die der Oberfläche einer Cirrhoseleber nicht unähnlich war. Die flachen Höckerbildungen entsprachen etwa jeweils einem Lobulus, dessen umgebende interlobuläre Bindegewebssepten verbreitert und eingezogen waren. Die schwärzliche Fleckung und Nachzeichnung des interlobulären Bindegewebes war von mittlerem Ausmaß. Der Farbton der Lungenoberfläche war grau-bläulich bis grau-schwärzlich zu nennen, der der Schnittfläche vorwiegend grau-bläulich. Die Konsistenz der Lungen wechselte außerordentlich und mußte insgesamt als derb bezeichnet werden. Im Bereich beider Lungenspitzen war alles lufthaltige Lungengewebe geschwunden. Beide Spitzenbereiche sowie die anschließenden Oberlappenteile zeigten eine derbfibröse, stellenweise schiefrige Beschaffenheit vom Charakter eines schwieligen, narbigen Gewebes, das sich nach kaudal auflockerte und von verschieden großen, sich schwammig anfühlenden, lufthaltigen Partien durchsetzt war. Die Lungen waren wie von einem groben Bindegewebsnetz durchzogen, das sich unregelmäßig zu mehr oder weniger großen Herdbildungen verdichtete, die den auf dem Röntgenbilde gesehenen fleckförmigen Verschattungen etwa entsprachen. Ein echter pneumonischer, sich intraalveolär abspielender Prozeß frischerer oder älterer Natur (z. B. chronische Pneumonie, sogenannte Fettkörnchenpneumonie u. a.) ließ sich nirgends erkennen. Im Maschenwerk der narbigen Bindegewebszüge hatte das Lungengewebe zum Teil auch einen erheblichen Flüssigkeitsgehalt. Bei der gewaltigen Zunahme des Bindegewebsgerüstes und der Reduktion der lufthaltigen Lungenteile fiel auf, daß eine Blähung des noch atmenden Lungenparenchyms bzw. ein sogenanntes vikariierendes Emphysem fehlte. Verkäsungen, Verkalkungen oder Hohlraumbildungen konnten nicht gefunden werden. Der Bronchialbaum ließ sich nicht sehr weit peripherwärts aufschneiden, war relativ englumig im peripheren Anteil und von dunkel-blaurötlicher Schleimhaut ausgekleidet. Die Lungengefäße enthielten keine embolischen Massen. Die Lungenarterien hatten eine zum Teil deutlich gelbgefleckte, etwas verdickte Intima. — Vom rechten Hilus erstreckte sich zwischen Ober- und Mittellappen ein eigroßer Lymphknoten nach der Pleura zu, der den Oberlappenbronchus nach hinten und oben abknickte. In der Umgebung dieses Lymphknotens war das Lungengewebe komprimiert und atelektatisch. — Sehr große Lymphknoten fanden sich im beiderseitigen paratrachealen Raum, in der Bifurcatio tracheae und in beiden Supraklavikulärgruben, teils einzeln, teils in Gruppen angeordnet. Sie waren gegeneinander gut abgegrenzt und hatten alle eine dunkel-blaurötliche Schnittfläche ohne auffällige Zeichnung. Ihre Konsistenz konnte eher als etwas prall-elastisch bezeichnet werden. — Die rechte Herzkammer war beträchtlich erweitert, ihre Muskulatur kräftig, 0,5 cm dick. — An den übrigen Körperorganen wurde kein wesentlicher Befund erhoben, der für unsere Untersuchung von Bedeutung wäre.

3. Histologische Untersuchung.

Es wurden alle Lungenlappen an verschiedenen Stellen untersucht, dabei Gefrier- wie Paraffinschnitte verwandt. Als Färbemethode wurden H.E.-, van Gieson-, Elastica-, Masson-, Sudan III-, Kongorot-, Methylviolett-, Kossa- und Turnbull-Färbungen herangezogen. Der Kürze wegen wird über die Veränderungen beider Lungen gemeinsam berichtet. — Die schwersten

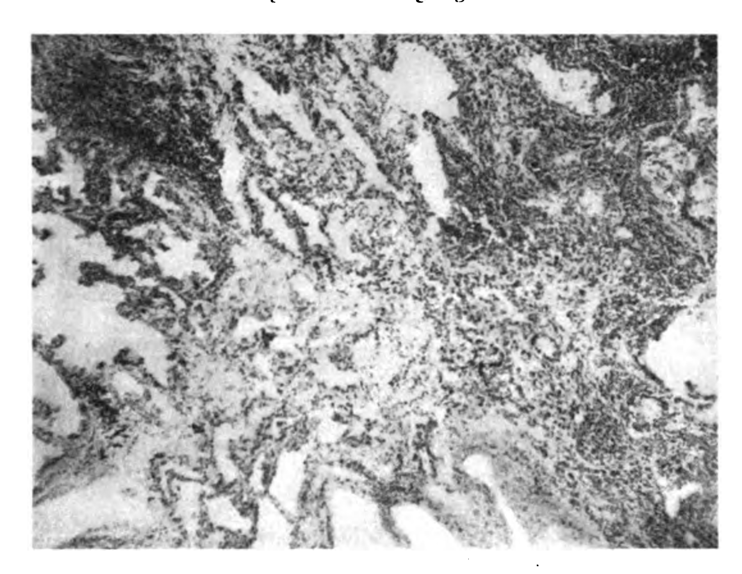


Abb. 1. Lungencirrhose: Vorwiegend interstitiell und retikulär angeordnetes vermehrtes Bindegewebe mit lockerer rundzelliger Infiltration. Paraffin, Schnittdicke 12 μ, H.E., Mikrophotogr. Vergr. 1 : 130.

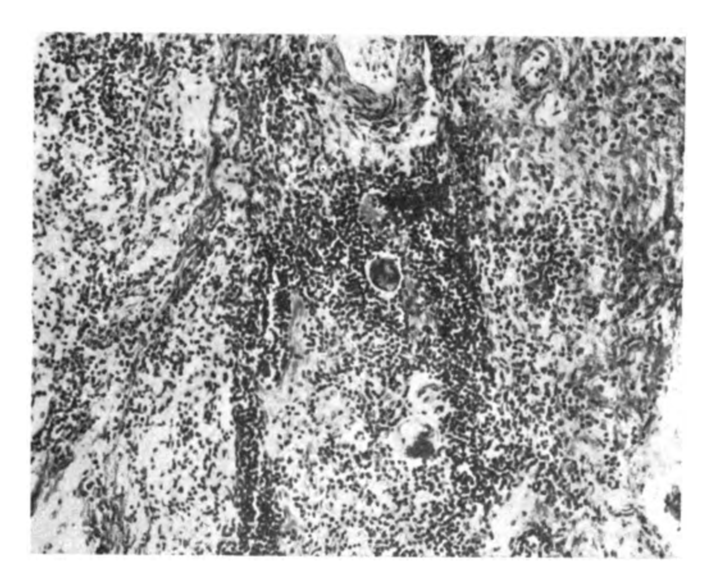


Abb. 2. Lungencirrhose: Granulombildung mit mehreren vielkernigen Riesenzellen innerhalb einer indurierten Lungenpartie. Paraffin, Schnittdecke 12 μ, H.E., Mikrophotogr. Vergr. 1:130.

Veränderungen sind in den Spitzen und den anschließenden Oberlappenteilen vorhanden. „Atmendes" Lungenparenchym ist hier nicht mehr erhalten geblieben. Innerhalb kollagenfasriger, zum Teil schwieliger Bindegewebsareale findet man vereinzelte drüsenähnliche, aus Alveolenresten entstandene Gebilde. Die wenigen, meist ziemlich engen Bronchialäste haben oft eine aufgesplitterte, knorpellose Wandung, die sich vielfach nicht ganz deutlich gegen das Bindegewebe abgrenzt. In diesen sehr derben, flächenhaft indurierten Teilen fallen einzelne

größere arterielle Äste mit erheblicher stenosierender subintimaler Bindegewebswucherung im Sinne einer Endarteriitis obliterans auf. Kleinere Arterienäste weisen diese Veränderungen nicht auf. Von dem ausgedehnten Kapillarnetz der Interalveolarräume sind nur wenige, meist ehr stark erweiterte Kapillaren verblieben. Das gesamte Bindegewebe ist von einer teils lockeren,



Abb. 3. Lungencirrhose: Im H.E.-Schnitt deutlich erkennbare, teils dunkelgefärbte, teils helle Bruchstücke elastischer Fasern innerhalb eines Bindegewebskomplexes. Paraffin, Schnittdicke 12 μ, H.E., Mikrophotogr. Vergr. 1 : 130.

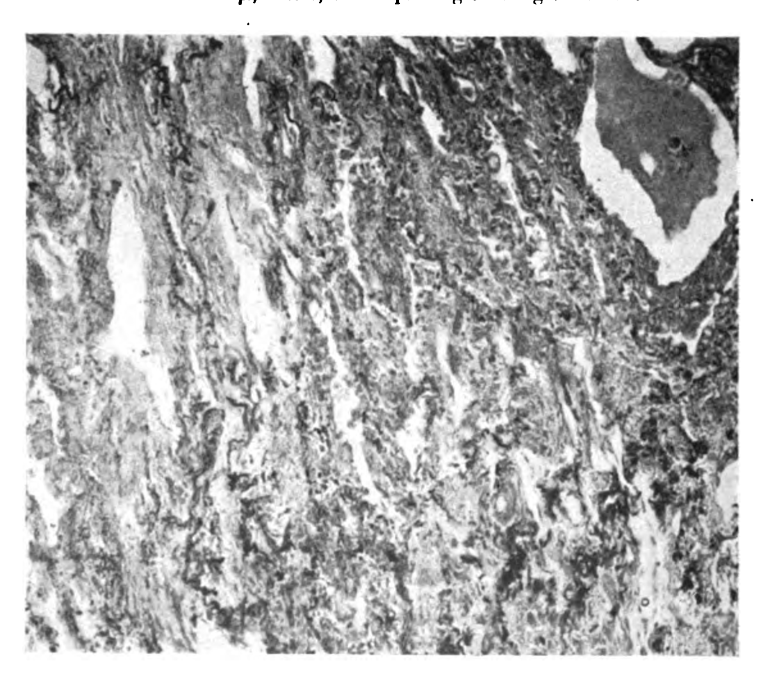


Abb. 4. Lungencirrhose: Kollabierte etwas indurierte Lungenpartie mit nur wenigen Bruchstücken elastischer Fasern. Paraffin, Schnittdicke 12 μ, Elastika, Mikrophotogr. Vergr. 1 : 130.

teils dichteren rundzelligen Infiltration durchsetzt, die sich mitunter zu knotenförmigen Gebilden verdichtet. Diese enthalten neben kleineren und größeren Rundzellen auch vielkernige Riesenzellen vom Typ der Fremdkörperriesenzellen und geben so den Gebilden den Charakter von Granulomen. Die massive Bindegewebsbildung in den Spitzen und Obergeschossen beider Lungen nimmt nach kaudal zu immer mehr netzförmige Anordnung an (Abb. 1 und 2). Das peri-

bronchiale und perivaskuläre Bindegewebe ist vermehrt und ebenfalls meist locker chronisch-entzündlich infiltriert oder von Granulomen durchsetzt. Bei genauer Betrachtung der kollagenfasrigen Partien fallen teils dunkel gefärbte, teils helle dicke Gebilde auf, die mit Bruchstücken von Fasern zu vergleichen sind und sich auch nach der Elastika-Färbung als Fragmente von elastischen Fasern erweisen. Diese elastischen Elemente sind teils erheblich verdickt, sogenannt hypertrophisch, teils aufgesplittert in viele dünne Fasern, vielfach auch aufgerollt. Sie sind die einzigen Gewebsteile, die noch auf das ursprünglich dort vorhanden gewesene Lungengewebe hindeuten. Aber nicht nur in diesen sklerosierten Lungenteilen, sondern auch in den teils noch beatmeten bzw. schon kollabierten Gebieten aller Lungenlappen sind am elastischen Fasergerüst deutliche Veränderungen erkennbar. Sehr deutlich werden diese an den Übergängen von entfalteten zu kollabierten Alveolen (Abb. 3 und 4). Die kollabierten Alveolen sind meist nur noch als schmale Hohlräume angedeutet. Eine Auskleidung mit Epithel ist nur selten erkennbar. Das Bild erinnert an blutleere Sinus in einer Milz, weshalb man auch von einer Splenisation (Belt) sprechen kann. In derartigen splenisierten Partien zeigen sich am elastischen Gewebe

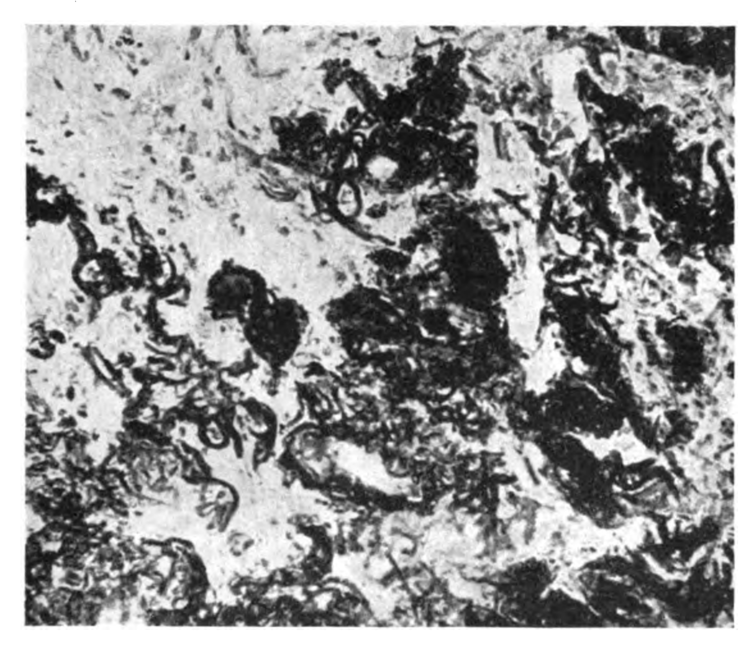


Abb. 5. Lungencirrhose: Regelrechtes Trümmerfeld elastischer Fasern. Links oben Übergang in rein kollagenes Bindegewebe. Paraffin, Schnittdicke 12 μ, Elastika, Mikrophotogr. Vergr. 1 : 130.

auffällige „Konstruktions- und Materialfehler". Das elastische Fasernetzwerk, das den gesamten Alveolenaufbau umgibt, ist häufig unvollständig angelegt; manche Alveolengruppen besitzen kaum elastische Fasern; andere wieder weisen zerbrochene, zusammengeschnurrte, aufgefranste oder auch verdickte, plumpe Fasern auf (Abb. 5). In einigen kollabierten Lungenpartien und besonders in den splenisierten Bezirken ist das Kapillarnetz zum großen Teil verödet. Das interalveoläre Bindegewebe hat an Masse zugenommen; die in ihm verbliebenen restlichen Kapillaren sind meist weit und hyperämisch. — Es ist auffällig, daß in den Gebieten mit starkem Zerfall der elastischen Fasern auch viele an Riesenzellen reiche Granulome auftreten. Man findet in der Umgebung bzw. an den Ausläufern der Riesenzellen Bruchstücke elastischer Fasern, jedoch keine Faserbestandteile in den Zellen selbst. Auch sind keine anderen als Fremdkörper anzusprechende Zelleinschlüsse weder färberisch noch polarisationsmikroskopisch darstellbar. — Intraalveoläre Exsudatanhäufung oder Exsudatorganisation sind nirgends vorhanden. Für eine chronische Pneumonie unspezifischer Art oder eine Tuberkulose ist kein Anhalt zu finden. — Die in den indurierten Lungenteilen wie in einem Trümmerfeld herumliegenden Bruchstücke der elastischen Fasern lassen im Gegensatz zu den Untersuchungen von Ceelen, Gellerstedt und Hiller keine Kalk-Eiseninkrustation nachweisen; die Kossasche Reaktion sowie die Turnbull-Reaktion fallen negativ aus. — Eine Vermehrung der glatten Muskulatur ist in den Lungen nicht nachzuweisen. Es handelt sich wie beschrieben um eine gewaltige Vermehrung des Bindegewebes beider Lungen, wodurch eine sehr starke Induration hervorgerufen worden ist.

Gleichfalls systematisch sind auch sämtliche intrathorakalen Lymphknoten untersucht. In allen Lymphknoten findet sich annähernd das gleiche Bild. Das ursprüngliche lymphatische

Gewebe ist nahezu verdrängt und nur noch stellenweise in zusammenhängenden Partien vorhanden. Das lymphatische Gewebe ist ersetzt durch ein granulomartiges Gewebe (Abb. 6), das durch viele große, mehrkernige Riesenzellen ausgezeichnet ist. Diese Riesenzellen haben teils den Typ Langhansscher, teils den von Fremdkörperriesenzellen, jedoch ohne deutliche Einschlüsse. Um diese Riesenzellen herum liegen kleine und größere, verschieden plasmareiche rundkernige Zellen und zwischen diese eingestreut auch mehr ovalkernige helle, den Epitheloidzellen ähnliche Zellen. Es bilden sich knötchenartige Zellkomplexe, die aber einem echten Tuberkel niemals gleichen, auch keine Tuberkelbazillen beherbergen. Innerhalb und zwischen den granulomartigen Bildungen liegen vielfach bälkchenartige homogene, hyaline Massen, die sich mitunter zu einem Netzwerk formieren. Die hyalinen Massen geben keine Amyloidreaktion. Das Bindegewebe ist in den Lymphknoten allgemein vermehrt, zum Teil in Form derber kollagenfaseriger Bündel; stellenweise findet man auch zartes retikuläres Bindegewebe. Das histologische Bild entspricht keinem der bekannten spezifischen Granulome, am ehesten noch den Fremdkörper-Riesenzellengranulomen, innerhalb einer unspezifischen hyperplastischen Lymphadenitis.



Abb. 6. Typische Lymphknotenveränderung des vorliegenden Falles mit Fremdkörperriesenzellen und variablem Zellbild. Unter den verschiedenen Zelltypen auch epitheloidzellenähnliche Elemente. Paraffin, Schnittdicke 12 μ, H.E., Mikrophotogr. Vergr. 1 : 130.

Es handelt sich somit um einen in beiden Lungen gleichmäßig und gleichartig grobnetzförmig und herdförmig angeordneten, derb-indurierenden Prozeß, in dessen Maschenwerk noch leidlich lufthaltige Lungenpartien liegen. Die bindegewebsreichen, völlig luftleeren Partien sind chronisch-entzündlich infiltriert, zum Teil mit Granulomen durchsetzt und lassen eine totale Destruktion des elastischen Faserwerks erkennen. Es muß diese Veränderung der Lungen als Lungencirrhose bzw. idiopathische Lungeninduration auf dem Boden eines chronischen destruierenden Prozesses am elastischen Fasersystem angesehen werden.

4. Zusammenfassende pathologisch-anatomische Diagnose.

Lungencirrhose. Diffuse vorwiegend interstitielle Bindegewebsvermehrung beider Lungen, insbesondere in den Oberlappen bei ausgedehnter Zerstörung des gesamten elastischen Fasersystems. Diffuse linksseitige Pleuraverwachsungen. Verwachsung über der rechten Lungenspitze. Fast eigroßer intrapulmonaler Hiluslymphknoten rechts. Große Lymphknoten in der Bifurcatio tracheae. Kinderfaustgroßes Lymphknotenpaket im rechten epi- und paratrachealen Gewebe. In Gruppen stehende haselnuß- bis kirschgroße Lymphknoten im Bereich beider Supraklavikulargruben. Mäßige Hypertrophie des rechten Herzens. Schwere, vorwiegend rechtsseitige Herzerweiterung. Mäßig-starke venöse Stauung der Leber und Milz. Atheromatose der Aorta. Senile Involution des Genitale. Haselnußgroßer Adenomknoten im linken Schilddrüsenlappen; kleinere Knoten im rechten Lappen.

B. Diskussion.

In der Literatur und in der täglichen Diagnostik des Pathologen wird immer wieder der Ausdruck Lebercirrhose, Pankreascirrhose und Nephrocirrhose gebraucht, selten jedoch von einer Lungenzirrhose gesprochen. Wenn auch das Wort Cirrhose ursprünglich nur eine Farbänderung des Organes bedeutete, und wir gewohnt sind, vorwiegend die Vorstellung von einem schrumpfenden Geschehen mit diesem Worte zu verbinden, so erscheint es um so notwendiger, immer wieder auf das Wesentliche der Cirrhose einzugehen, nämlich auf die chronische interstitielle, in die Intimstruktur eines Organes eingreifende, mit regressiven und progressiven Prozessen verbundene Entzündung (Rössle). — Über die Pathogenese und Ätiologie dieser scheinbar gleichen und doch so verschiedenen Prozesse sagt das Wort „Cirrhose" nichts aus. Der Cirrhosebegriff ist somit etwas unverbindlich und muß innerhalb seines Anwendungsbereiches ausführlicher begründet werden. In dem oben geschilderten Fall ist infolge einer allgemeinen retikulären und auch herdförmigen Bindegewebsentwicklung bei regressiven Veränderungen der elastischen Fasern und Reduktion des Lungenparenchyms eine totale Schrumpfung eingetreten, auf die der Ausdruck Lungencirrhose in Analogie zu den anderen Organcirrhosen angewandt werden kann.

Lokalisierte schrumpfende Lungenprozesse hingegen werden häufiger mit dem Adjektivum „cirrhotisch" bezeichnet, so z. B. cirrhotische Lungentuberkulose. Vielfach spricht man aber nur von lokalisierter fibröser Umwandlung des Lungengewebes, von Sklerose oder Induration. — Als umschriebene Lungenschrumpfung ist besonders die Karnifikation zu nennen, die der Ausgang einer exsudatorganisierenden chronischen Pneumonie ist. Eine Karnifikation kann einen ganzen Lappen ergreifen; als in beiden Lungen gleichmäßig ausgebreiteter Prozeß wird sie kaum zu finden sein. — Kaufmann beschreibt eine chronische interstitielle (produktive, fibroplastische) Pneumonie, die in Schrumpfung oder Cirrhose übergeht; sie ist häufig mit einer begleitenden Pigmentinfiltration verbunden, von Kaufmann schiefrige Induration genannt. Diese Form der Lungenerkrankung ist häufiger als umschriebener, selten jedoch als in mehreren Lappen ausgebreiteter Prozeß gefunden worden. Kaufmann faßt die chronische interstitielle Pneumonie als vorwiegend reparatorischen Vorgang nach Infarkten, Abszessen und anderen Läsionen auf. Wenn auch einzelne aus dem Zusammenhang gelöste Ausschnitte des histologischen Bildes unseres Lungenbefundes einer Karnifikation ähnlich sehen, so sind aber keine der eben angeführten Ursachen für einen derartigen Prozeß gegeben. Auch findet sich kein Anhalt für eine Tuberkulose, Aktinomykose oder Lues; von letzterer wird beim Erwachsenen ein als syphilitische interstitielle Pneumonie bezeichnetes Krankheitsbild hervorgerufen (Rössle, Versé), das ebenso wie die Lymphangitis reticularis von v. Hansmann nur eine geringe Ähnlichkeit mit dem von uns beobachteten Lungenbefund besitzt. Die von der Klinik durchgeführten serologischen Untersuchungen geben in unserem Fall keinen Anhalt für eine syphilitische Ätiologie des Leidens. Bei differentialdiagnostischen Erwägungen ist auch an die Möglichkeit des Vorliegens einer Pneumonokoniose gedacht worden; die Annahme ließ sich aber nicht bestätigen. — Auch kann ein Röntgenschaden — wie er von Voegt beschrieben wurde — für die Lungenveränderungen unseres Falles nicht verantwortlich gemacht werden. Voegt konnte Schrumpfungen und auch Zerstörungen der elastischen Faserelemente nachweisen. Die von uns gefundenen Schäden des elastischen Fasersystems lassen sich aber nicht auf Strahlenschädigung zurückführen. Es ist aber notwendig, dem elastischen Faserelement eine ganz besondere Aufmerksamkeit zu widmen, denn aus den krankhaften Veränderungen bzw. dem anatomischen und funktionellen Zusammenbruch des elastischen Gerüstwerkes ergeben sich alle anderen schweren funktionellen wie anatomischen Abwandlungen.

In den Übergängen von den weichen zu den derben, fast narbigen Partien der Lungen kann die Destruktion der elastischen Fasern gut verfolgt werden. In den atelektatischen Lungenteilen sind die kollabierten Alveolen noch vielfach von einem elastischen Fasernetz umgeben, das neben Verdickungen — sogenannten Hypertrophien — und Aufsplitterungen auch Defekte zeigt. Die Interalveolarsepten sind verdickt; das kollagene Bindegewebe hat an Masse zugenommen; das Kapillarnetz ist meist noch erhalten. In den anschließen-

den, verdichteten, bindegewebsreichen Lungenteilen, in denen nur noch schlitzförmige Lichtungen als Reste des Alveolarlumens erkennbar sind, findet man nicht mehr vollständige bogen- und reifenförmige elastische Elemente, sondern nur Bruchstücke von teils erheblicher Dicke und einen Verlust an Kapillaren. Innerhalb des vermehrten Bindegewebes liegen einzelne sehr weite und strotzend mit Blut gefüllte Kapillaren. Je dichter und fester bzw. faserreicher das kollagene Bindegewebe wird, um so weniger elastische Elemente sind vorhanden und geringer wird die Anzahl der Kapillaren. Es lassen sich die zerstörten Alveolargebiete nur schwer rekonstruieren bzw. aus den Bruchstücken elastischer Fasern zusammensetzen. — Die alveolenlosen, verdichteten Lungenteile sind zudem noch erheblich rundzellig infiltriert. Man sieht kleine lymphozytäre und größere Rundzellen vom Typ der Makrophagen, Plasmazellen und auch Fibroblasten, jedoch kaum einen Leukozyten. Dort, wo sich das Gewebe auflockert und eine vermehrte rundzellige Infiltration ausbreitet, treten im Elastikaschnitt die zerstörten, aufgeknäuelten, gewundenen und aufgesplitterten Teile von elastischen Fasern deutlicher hervor und hinterlassen den Eindruck eines Trümmerfeldes. In den Spitzenregionen wie auch in den übrigen Lungenteilen gesellen sich zu den diffusen rundzelligen Infiltraten auch noch knotenförmige oder granulomartige Rundzellverdichtungen, in denen häufig zahlreiche vielkernige Riesenzellen liegen. Obwohl letztere den Typ von Fremdkörperriesenzellen verkörpern, finden sich in ihnen keine deutlich erkennbaren Einschlüsse. Einzelne kleine amorphe, nicht färberisch darstellbare Gebilde können vielleicht als phagozytierte, intrazellulär verdaute Reste elastischer Fasern gedeutet werden. Die diffuse Zellinfiltration wie auch die Granulombildung im Interstitium ist vorwiegend als ein resorptiv-entzündlicher Prozeß nach Zerstörung bzw. Zerfall der elastischen Elemente anzusehen. — Es ist auffallend, daß man relativ wenige drüsenähnliche Alveolargebiete mit überhöhtem Epithel findet. Es gibt weite Partien, in denen man mitunter kaum eine solche Bildung antrifft; sie ist doch für chronisch-pneumonische und karnifizierende Prozesse, ja auch für die sogenannte Kollapspneumonie so typisch. In anderen Lungenteilen wiederum sind drüsenähnliche Umbauten des in Bindegewebsmassen eingeschlossenen Alveolargebietes mit zum Teil erheblich erweiterten Lumina zu sehen, in denen desquamierte Alveolarepithelien zusammengeballt sind. Diese drüsenähnliche Umformung der Alveolen ist meist umgeben von lockeren Rundzellinfiltraten, teils auch von Granulombildung. Es ist seltsamerweise nicht zu beobachten, daß in den restlichen, noch entfalteten Lungenteilen eine Überblähung der Alveolen zustande gekommen ist. Wegen der enormen Verkleinerung der atmenden Lungenoberfläche ist zu erwarten, daß die verbliebenen, nicht erkrankten Lungenpartien vikariierend emphysematös werden. Dieses Phänomen ist wohl auch mit dem Verlust der elastischen Struktur sowie mit dem Knorpelverlust der kleinsten Bronchien in Zusammenhang zu bringen; letztere kollabieren bei der Einatmung, d. h. ihre Wände werden, da sie nicht starr sind, durch den Luftsog einander genähert und die Lichtung damit eingeengt. Die mangelhafte Struktur des noch vorhandenen Alveolargerüstes erlaubt keine Anpassung bzw. Vergrößerung des restlichen Lungenvolumens. Die noch verbliebenen elastischen Elemente reichen nicht aus, die neuen Spannungsverhältnisse in den Alveolen aufrechtzuerhalten, auch wenn der gesamte Hilfsapparat der Lungenbeatmung herangezogen wird. Dadurch, daß im Lungengewebe nicht die nötige, für die Offenhaltung von Kapillaren und Lungenvenen erforderliche Zug- und Spannungswirkung der elastischen Fasern sich auswirken kann, kommt es vielfach zum Kollaps der Lungenkapillaren und -venen. Kollaps der Alveolen und der Gefäße führt später zur Induration, d. h. einer kollagenfaserigen Bindegewebsvermehrung, und Verödung vieler kleinster Gefäßchen — als Folge der Degeneration und des Schwundes der elastischen Fasern. — Die in verschiedenen derb-schwieligen Lungenpartien beobachteten endangitischen Prozesse sind mit den auch sonst in narbigen Geweben, z. B. in Infarktnarben, zu findenden endarteriitischen Veränderungen zu vergleichen; sie sind keineswegs die Ursache der beschriebenen Lungenerkrankung, sondern lediglich eine Begleiterscheinung.

Die Durchsicht der einschlägigen Literatur läßt zwar nicht eine gleiche, doch aber eine sehr ähnliche Beschreibung von Veränderungen der elastischen Fasern der Lunge finden, die zu ähnlichen Lungenindurationen wie die von uns gesehenen führten.

Ceelen beschreibt in seinem Handbuchartikel zwei Fälle mit Zerfall der elastischen Fasern, Verbreiterung des Interstitiums mit Vermehrung der kollagenen Fasern und Infiltrationen von Rundzellen mit Riesenzellenbildung. Auch Gellerstedt beschreibt bei einem 15jährigen Knaben Lungen mit kompakten, wie karnifizierten Spitzen und etwas glatten Schnittflächen, die histologisch neben Fibroblastenwucherung und Vermehrung der kollagenen Fasern eine Degeneration der elastischen Fasern erkennen ließen. Hirrle hat in seiner Arbeit „Über die sogenannte essentielle braune Lungeninduration" noch eine Reihe weiterer ähnlicher Fälle aus der Literatur zusammengetragen und einen eigenen Fall beschrieben, der einen 9 Monate alten weiblichen Säugling betraf. Bis auf einen 38 Jahre alten Mann (in der Arbeit von Borsos-Nachtnebel angeführt) sind alle Untersuchungen an Kindern vorgenommen worden. Nur Meessen macht eine Ausnahme; seine beiden Fälle von Lungencirrhosen sind bei der Obduktion einer 28 Jahre und einer 43 Jahre alten Frau gefunden worden. Zur Ätiologie aller dieser Fälle werden kaum mehr als hypothetische Angaben gemacht. Bei Meessens Beobachtungen können allenfalls voraufgegangene chronisch-pneumonische Prozesse als Beginn des Leidens angenommen werden. Während die zuvor genannten Autoren in ihren untersuchten Lungen neben einer bindegewebigen, in den einzelnen Lungenabschnitten verschieden starken Induration auch reichlich Hämosiderin und Kalk fanden, ist Meessen und uns kein Nachweis von Eisen und Kalk gelungen. Die beiden von Meessen untersuchten Lungen zeigten anatomisch „hochgradige Schrumpfung mit retikulärer Narbenbildung in allen Lappen von der Spitze bis zur Basis. Das narbige Netzwerk ist dabei von zahlreichen Hohlräumen bis zur Kirschgröße durchsetzt". — „Mikroskopisch ist das Bild beherrscht von einer vorwiegend perivaskulär und peribronchial entwickelten Narbenbildung, die retikulär auch die einzelnen Lungenläppchen einbezieht und durchsetzt." Meessen beschreibt neben den interstitiellen Infiltraten auch chronisch pneumonische Veränderungen sowie frischere pneumonische Herdbildungen, die in dem von uns beobachteten Fall nicht in Erscheinung treten. — Veränderungen im Sinus einer von Jäger beschriebenen sogenannten muskulären Lungencirrhose werden von Meessen nicht erwähnt; sie sind auch von uns nicht gesehen worden. — Ein den Meessenschen Beobachtungen hinsichtlich Anamnese und Morphologie relativ nahestehendes Krankheitsbild haben Beams und Harmos bearbeitet. Sie fanden bei einem 32jährigen Seemann eine narbige Lungenlappung, die sich während eines 15monatigen Krankenlagers entwickelt hatte und die von den Autoren als diffuse interstitielle fortschreitende Lungenfibrose bezeichnet wird. Von dem Verhalten der elastischen Elemente dieser Lunge wird im Referat nichts berichtet. — Meessen wendet den elastischen Fasern nur wenig Aufmerksamkeit zu; sie werden nur kurz als „häufig aufgesplittert, zum Teil neugebildet" bezeichnet. Ihre Anordnung, ihre funktionelle Morphologie und ihre pathologischen Abwandlungen werden nicht dargestellt.

Gewisse Beziehung zu unseren Beobachtungen haben diejenigen von Wawerla. Wenn auch besonders das makroskopische Bild der von ihm untersuchten Lungen sowie das der histologischen Struktur erheblich von dem unserigen abweichen, so bestehen doch Ähnlichkeiten und bestimmte Gemeinsamkeiten. Wawerla beschreibt die Lungen eines 36 Jahre alten Mannes, der seit seinem 15. Lebensjahr an Asthma litt, bei dem aber auch ein angeblicher Herzfehler diagnostiziert wurde. Das besondere Gepräge erhielt dieser Fall durch die schweren eigenartigen Veränderungen des gesamten elastischen Gewebes, auch der Lungenarterienäste. Wawerla fand ebenfalls neben Zerstörung, Aufsplitterung und sogenannter Hypertrophie der elastischen Fasern als Fremdkörpergranulome gedeutete, Riesenzellen enthaltende Bildungen. In den Riesenzellen konnte Wawerla noch Reste von elastischen Fasern nachweisen; die degenerierten elastischen Fasern zeigten eine Kalk-Eisen-Inkrustation. Zerstörungen der elastischen Fasern durch entzündliche Prozesse, insbesondere Tuberkulose, konnte Wawerla ausschließen. Er bringt diese Veränderungen mit den pathologisch veränderten funktionellen Verhältnissen des kleinen Kreislaufes bei Asthma bronchiale in ursächlichen Zusammenhang, erwägt aber auch, ob nicht eine primäre Minderwertigkeit des elastischen Gewebes vorgelegen habe. — Prof. W. Doerr hat uns mündlich mitgeteilt, daß er ähnliche Lungenveränderungen wie die von uns beschriebenen bei einem etwa 41 Jahre alt gewordenen Heimkehrer gesehen hat (P. I. Heidelberg, Sekt.-Nr. 804/52). In diesem Fall war eine obsolete Spitzentuberkulose, im übrigen eine sehr ausgesprochene Zerstörung der elastischen Fasern mit Ausbildung miliarer nodulärer Granulome um die Faserbruchstücke vorhanden gewesen.

Die degenerativen Veränderungen an den elastischen Fasern sind bisher nur wenig bearbeitet worden. Für diese Frage ist von der elektronenmikroskopischen Forschung wahrscheinlich ein Beitrag zu erwarten. Schwarz und Dettmer haben in ihrer Arbeit über „Elektronenmikroskopische Untersuchungen des elastischen Gewebes in der Media der menschlichen Aorta" bemerkenswerte Mitteilungen über den feineren Bau der faserigen Bindesubstanzen gemacht, insbesondere über die strukturellen Besonderheiten der elastischen Fasern. Sie nennen die elastische Faser ein „heterogenes System, das sich aus zwei Komponenten, nämlich aus Fibrillen und Kittsubstanz, zusammensetzt" und bringen hierfür sehr schöne Beweise. Sie halten die Kittsubstanz für die spezifische Komponente und bezeichnen sie als Elastin. Zur Reindarstellung des Elastins ist von Schwarz und Dettmer das fermentative Zerstören bzw. Herauslösen der Kittsubstanz durch Elastase benutzt worden. Nach der Demaskierung der Fibrillen, d. h. nach der Entfernung der Kittsubstanz, zeigen auch die Fibrillen der elastischen Fasern die

allen Bindegewebsfibrillen eigene periodische Querstreifung. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß die von uns beobachteten Veränderungen der elastischen Fasern im Sinne einer sogenannten Hypertrophie oder auch einer Zersplitterung der verdickten Fasern auf eine physiko-chemische Veränderung der Kittsubstanz zurückzuführen sind. Der Kittsubstanz wird weiterhin eine besondere Beachtung zu schenken sein.

Nach Ansicht von amerikanischen Autoren soll eine gesetzmäßige Beziehung zwischen den Veränderungen elastischer Fasern und Kalkablagerungen im elastischen Gewebe festzustellen sein (Blumenthal, Lansing und Gray). Diese Autoren haben gleichfalls eine Fragmentation der elastischen Fasern als Ausdruck degenerativer Veränderungen beschrieben. Die „gesetzmäßige Beziehung" zwischen elastischer Faserdegeneration und Kalkablagerung in den veränderten Fasern konnten wir jedoch nicht bestätigen.

Weder auf Grund der Anamnese noch auf Grund des histologischen Befundes ist in dem von uns beobachteten Lungenprozeß eine primär entzündliche Erkrankung der Lunge — sei es in Form der in typischer Weise mit intraalveolärer Exsudatbildung sich abspielenden Pneumonie, sei es in Form der interstitiellen Pneumonie, einer Tuberkulose oder Lues — anzunehmen. Es ist auch an Hand der untersuchten Lungenteile kein Anhalt für eine Pneumonokoniose vorhanden. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei den von uns untersuchten Lungen um eine primäre Erkrankung des elastischen Fasergerüstes infolge anlagebedingter Minderwertigkeit der elastischen Fasern. Vielleicht gibt uns die Familienanamnese einen gewissen Hinweis, denn es heißt dort, die Mutter der Patientin habe an Asthma gelitten. Diese Angabe deutet darauf hin, daß möglicherweise eine konstitutionell bedingte „Schwäche" der Lungen vorgelegen habe. Die in der Anamnese hervorgehobene, seit etwa 30 Jahren bestehende Herzkrankheit wird wahrscheinlich die sich langsam und schleichend manifestierende, zu gewaltigen funktionellen und morphologischen Veränderungen führende Erkrankung des elastischen Fasergerüstes der Lungen gewesen sein. Es ist imponierend, zu welcher Ausdehnung und Stärke die indurierenden und schrumpfenden Prozesse gelangt sind. Nach der voraufgegangenen Besprechung dürfte der Bezeichnung der vorliegenden Lungenerkrankung als Lungencirrhose auf dem Boden einer Entartung der elastischen Fasern nichts mehr im Wege stehen. — Die Erkrankung der intra- und extrapulmonalen Lymphknoten ist morphologisch gesehen den sich in den Lungen abspielenden granulomatösen Prozessen sehr ähnlich. Es läßt sich bisher noch keine derartige Lymphknotenveränderung im Zusammenhang mit einer Lungencirrhose in der Literatur auffinden. Eine Beziehung zwischen Lungen- und Lymphknotenerkrankung ist wohl mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Für eine Systemerkrankung, eine Tuberkulose oder eine Lymphogranulomatose können keine Anhaltspunkte gefunden werden. Man müßte dieser Lymphknotenveränderung den Namen einer Lymphadenitis hyperplastica granulomatosa geben.

Zusammenfassung.

Es wird über ein eigenartiges Krankheitsbild der Lungen einer 64 Jahre alten Frau berichtet, die seit ihrem 30. Lebensjahr angeblich herzkrank gewesen war und bei der sich in den letzten Jahren ihres Lebens eine schwere Dyspnoe entwickelt hatte. Die röntgenologische Untersuchung des Thorax ließ einen Lungentumor vermuten. Die Obduktion konnte diese Annahme nicht bestätigen; es fand sich vielmehr eine beiderseitige Lungencirrhose. — Auf Grund der histologischen Untersuchung wurde der außerordentlich seltene Befund einer Erkrankung des gesamten elastischen Fasergerüstes der Lungen erhoben. Neben dem Zerfall der elastischen Fasern und der Vermehrung des kollagenen Bindegewebes traten chronisch-entzündliche und granulomatöse Prozesse auf, die als resorptiv-entzündliche Vorgänge gedeutet werden müssen. — Ätiologisch ist dieses Krankheitsbild nicht ganz befriedigend zu klären, doch ist mit großer Wahrscheinlichkeit eine anlagebedingte Minderwertigkeit des elastischen Fasersystems der Lungen für die entstandene funktionelle und anatomischen Störungen beider Lungen verantwortlich zu machen.

Die vorliegende Arbeit ist ein Beitrag zur Frage der Lungencirrhose auf dem Boden partieller Organminderwertigkeit und zur Frage der Degeneration elastischer Fasern.

Literatur.

Arndt, H. J., in Henke-Lubarsch **1931,** Bd. III/3, S. 147. — **Belt, H.,** Frankf. Z. Path. **42,** H. 1—3 (1951). — **Beams, A. J.,** and **Harmos, O.,** Amer. J. Med. **7,** 425 (1949). — Ref. in Ber. d. Allg. Path. **6,** 410 (1950). — **Blumenthal, H. T., Lansing, A. I.,** and **Gray, S. H.,** Amer. J. Path. **26,** 989 (1950). — Ref. in Ber. d. Allg. Path. **9,** 323 (1951). — **Borsos-Nachtnebel, Ö.,** Ref. in Zbl. Path. **79,** 174 (1942). — **Fischer-Wasels, B.,** Frankf. Z. Path. **44,** 412 (1933). — **v. Hansemann, D.,** Virchows Arch. **220** (1915). — **Hirrle, W.,** Frankf. Z. Path. **63** (1952). — **Jäger, E.,** Verh. Dtsch. Path. Ges., 29. Tagg. Fischer-Verlag, Jena 1937. — **Kaufmann, E.,** Lehrbuch d. spez. path. Anat. S. 379 (1931). — Verlag W. de Gruyter & Co., Berlin-Leipzig. **Meessen, H.,** Zieglers Beitr. **110** (1949). — **Rössle, R.,** Münch. med. Wschr. **1918,** Nr 36, 992. — **Schwarz, W.,** u. **Dettmer, N.,** Virchows Arch. **323,** 243 (1953). — **Voegt, H.,** Virchows Arch. **302** (1938). — **Wawerla, W.,** Virchows Arch. **285** (1932).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg.
Direktor: Prof. Dr. Eugen Kirch.)

Zur Histologie der kongenitalen Ösophagusatresie mit Ösophago-Trachealfistel.[1])

Von **Georg Dhom.**

Mit 7 Abbildungen im Text.

Die kongenitale Ösophagusatresie mit Fistelbildung zwischen Trachea und kaudalem Ösophagusabschnitt ist die typische Mißbildung der Speiseröhre. Nach neueren Autoren ist sie nicht so selten, wie bisher angenommen wurde, sollen doch auf 10000 Geburten etwa vier Fälle treffen. Da die Mißbildung ohne Operation zu einem — meist raschen — tödlichen Ende führt, wurde der chirurgischen Behandlung in letzter Zeit besondere Aufmerksamkeit geschenkt. So konnte Longmire angeben, daß er in 20 Monaten fünf Fälle operierte, wobei vier geheilt wurden.

Trotzdem also diese Mißbildung gar nicht so selten ist, sind eingehendere histologische Untersuchungen bisher kaum durchgeführt. „Schade", sagt W. Fischer in seinem Handbuchartikel, „denn es ist zu erwarten, daß sich da manchmal interessante Befunde ergäben". Seitdem ist die Kasuistik in vielen Punkten bereichert worden, doch konnten wir in der uns zugänglichen Literatur nur noch in dem einen Fall von Nagel und Kammerer eine Bemerkung über ein histologisches Untersuchungsergebnis bei kongenitaler Ösophagusatresie mit blind endender Trachealfistel finden. So haben wir, durch die oben zitierte Bemerkung von W. Fischer angeregt, zwei einschlägige Fälle, die kurz hintereinander an unserem Institut zur Sektion kamen, an Serienschnitten histologisch untersucht. Wenn sie hier mitgeteilt werden, so deswegen, weil wir glauben, tatsächlich einige „interessante Befunde" (W. Fischer) dabei erhoben zu haben.

Fall 1: 5 Tage altes reifes Neugeborenes, Elisabeth G. Sekt.-Nr. 395/52. Klinische Verdachtsdiagnose: Ösophagotrachealfistel. Path. anat. Diagnose: Kongenitale Ösophagusatresie mit Ösophago-Trachealfistel im kaudalen Abschnitt. Atrophie und Exsikkation. Massive Aspirationspneumonie in beiden Lungen. Keine weiteren Mißbildungen.

Makroskopischer Lokalbefund:

Der obere Ösophagusteil stellt einen 3,5 cm langen Blindsack dar, dessen Dicke oral am fixierten Präparat 2,5 mm mißt. Die Trachea zeigt 6 mm über der Bifurkation eine halbkreisförmige Fistelöffnung von 5 mm querem Durchmesser, über die sich von kaudal her eine bogenförmige Schleimhautfalte schiebt. Durch die Fistelöffnung gelangt die Sonde in einen schräg verlaufenden Kanal, der in den kaudalen Ösophagusteil führt. Dieser ist aufgeschnitten und am fixierten Präparat gemessen 1 cm breit, während der orale Ösophagusteil 2,3 cm breit ist. Seine Dicke schwankt zwischen 1 und 2 mm. Er läuft spitz konisch auf den Fistelgang zu, in dem er sich verliert. Die Fältelung sowohl der Tracheal- als auch Ösophagusschleimhaut ist unauffällig. Die Trachea zeigt makroskopisch, von der Fistelöffnung abgesehen, überhaupt keine Veränderungen. Die unterbrochene Strecke am Ösophagus ist etwa 1 cm lang.

1) Seinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Rr. E. Kirch, zum 65. Geburtstag gewidmet.

Histologischer Befund:

Serienschnitte an in Paraffin eingebetteten Material. Färbung mit Hämalaun-Eosin und van Gieson-Elastika kombiniert.

1. Ösophagus. Das Plattenepithel des Blindsacks ist 12 bis 14 Schichten dick, im kaudalen Teil acht Schichten, an einem normalen Kontrollfall etwa sechs bis sieben Schichten. Auffällig ist am Blindsackepithel eine Dreischichtung der Zellen (Abb. 1 und zum Vergleich Abb. 2). Es ergibt sich eine Zone basaler, vorwiegend zylindrischer Zellen, eine Zone blasiger, offenbar glykogenreicher Epithelien und eine breite Schicht stark abgeplatteter und sich abschilfernder Epithelien. Nur wenige Mitosen, keine Keratohyalinkörner. Die Muskularis mucosae ist kräftig entwickelt, nach der Tiefe des Blindsacks zu verdickt sie sich etwas, weicht im übrigen aber nicht wesentlich vom Kontrollfall ab. Am Boden des Sackes verlaufen die Fasern schräg, sie umgreifen ihn schließlich ringförmig und in umschriebener Ausdehnung sieht man eine deutliche Zweischichtung. In der Submukosa lassen sich nur ganz vereinzelt Ösophagusdrüsen nachweisen. Die Muskularis proria besteht kranial aus zwei deutlich getrennten Schichten, einer

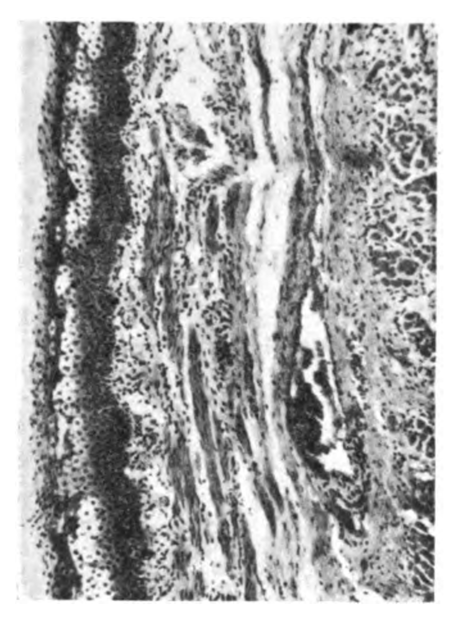


Abb. 1. Verdicktes und geschichtetes Blindsackepithel bei Fall 1. HE-Färbung.

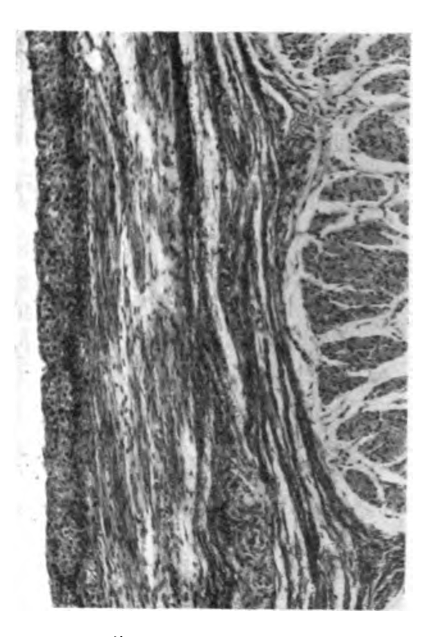


Abb. 2. Ösophagusepithel bei einem normalen Neugeborenen. HE-Färbung.

inneren Ring- und einer äußeren Längsmuskelschicht. Diese besteht im oberen Drittel aus quergestreifter Muskulatur, wobei die Ringmuskulatur noch im Bereich des Blindsacks in glatte Muskulatur übergeht, während die Längsmuskelschicht im ganzen Blindsack aus quergestreifter Muskulatur erhalten bleibt. Die gesamte Muskeldicke ist gegenüber dem normalen Kontrollfall erhöht, am kaudalen Ende dagegen herabgesetzt.

Vergleichende mikrometrische Messungen an der M. propria haben zu folgenden Durchschittswerten geführt:

	Fall G.	Kontrollfall
Kranialer Ösphagusabschnitt	1007 μ	491 μ
Mittlerer Ösphagusabschnitt	761 μ	1169 μ
Blindsackende	614 μ	—
Kaudaler Ösphagusabschnitt	393 μ	1267 μ

Es ergibt sich also eine wesentliche Verdickung am oberen Blindsackende, gemessen an der Gesamtmuskeldicke. Diese Verdickung beruht jedoch weitgehend nicht auf einer Massenzunahme der Muskulatur, sondern auf einer erheblichen Verbreiterung des bindegewebigen Interstitiums, das aus kollagenen und elastischen Fasern besteht. Diese bilden ein Netz breiter Bindegewebsstraßen, in das die oft nur kleinen Muskelgruppen eingelagert sind (Abb. 3). Nach dem Blindsackende zu verringert sich die Zwischensubstanz und auch die Gesamtmuskeldicke nimmt ab. Am kaudalen Ösophagusabschnitt ist die Muskulatur verdünnt, so daß gegenüber dem Kontrollfall gerade umgekehrte Verhältnisse vorliegen, bei dem die Muskelschicht nach unten an Masse zunimmt (Abb. 4). Das interstitielle Bindegewebe ist kaudal gegenüber der Norm nicht verändert.

Am Grunde des Blindsacks umgreift die M. propria den Boden zirkulär, lagert sich also der Schleimhaut dicht an. Die Ringmuskelschicht besteht hier nur mehr aus glatten Fasern. Es biegt hier die Ösophagusmuskulatur geschlossen um (Abb. 5), nur einzelne kleine Faserbündel der äußeren Schicht, also quergestreifte Fasern, strahlen etwas in das angrenzende lockere Bindegewebe aus, tropfen gleichsam ab, ohne daß ein die beiden Ösophagusteile miteinander verbindender Muskel- oder Bindegewebsstrang vorläge. Die durchweg glatte Muskulatur des kaudalen Ösophagusteiles strahlt von der Hinterwand der Trachea, also von den Muskelbündeln des Paries membranaceus aus ein. Sie verläuft hier durchweg zweischichtig und wohlgeordnet, nur ist sie insgesamt zu dünn.

Die Abgrenzung der Trachea vom Ösophagus ist im übrigen vollständig. Sie wird durch eine schmale Schicht lockeren Bindegewebes gebildet, wie es auch im Kontrollfall zu finden ist.

2. Die Trachea. Sie ist regelrecht gebaut. Die Auskleidung erfolgt auf allen Schnitten durch ein mehrschichtiges Flimmerepithel, wobei allerdings die oberflächliche Zellage vielfach verlorengegangen ist. Unter dem Epithel liegen dünne weite Bluträume und eine dicke Faser-

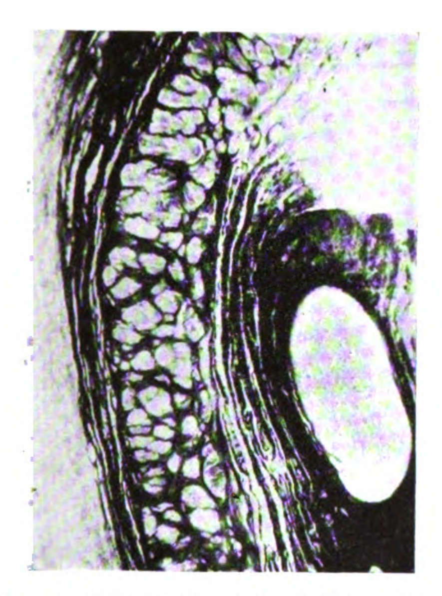


Abb. 3. Verbreitertes interstitielles Bindegewebsnetz in der Muskularis propria des Ösophagusblindsacks bei Fall 1. van Gieson-Elastika komb. Bindegewebe schwarz, Muskelzüge hell.

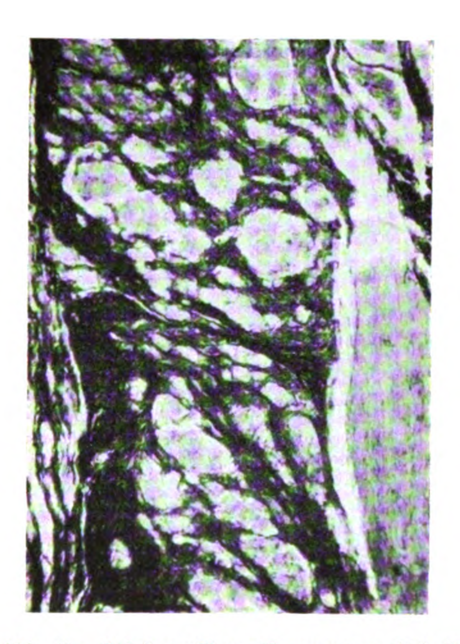


Abb. 3a. Stärkere Vergrößerung von Abb. 3.

schicht elastischer Fasern, die längs verlaufen. Die angrenzende Schicht zeigt lockeres Bindegewebe mit reichlichen Drüsen, im Paries membranaceus folgen dann glatte Muskelbündel von kräftigem Bau, die quer und längs verlaufen. Das Knorpelskelett ist regelmäßig gebaut und unauffällig.

3. Der Fistelgang. Er wird im wesentlichen von einem schmalen Plattenepithel ausgekleidet, das an der Trachealmündung, teilweise schon kurz vorher, allmählich in das typische Trachealepithel übergeht. Im unteren Teil ist das Epithel höher als an der Trachealmündung. Der Fistelgang wird begleitet von kräftigen glatten Muskelzügen, die von dem Paries membranaceus der Trachea ausgehen sowie von reichlichen Schleimdrüsengruppen, wie sie in der Trachealwand vorkommen. So ist auch die Schleimhautfalte gebaut, die sich von unten über die Fistelöffnung schiebt. Sie wird an der Trachealseite von Flimmerepithel, an der Fistelgangseite von Plattenepithel bedeckt (Abb. 6) An der Umbiegungsstelle ist der Epithelbelag verlorengegangen.

Fall 2: Neugeborenes, Franz Michael H., 2 Tage alt. (Sekt.-Nr. 219/52.)

Klinische Diagnose: Ösophagusatresie. Postoperativer Zustand nach Witzelfistel.

Path. anat. Diagnose: Ösophagusatresie 1 cm oberhalb der Bifurkation. Ösophagotrachealfistel des kaudalen Abschnittes. Katarrhalisch-eitrige Bronchitis, Oberlappenpneumonie rechts. Zustand nach Anlegen einer Witzelfistel. Lokale fibrinöse Oberbauchperitonitis. Dystrophischer Zustand. Ikterus neonatorum. Keine weiteren Mißbildungen.

Makroskopischer Lokalbefund:

Der Blindsack ist bis zur Höhe des Ringknorpels gemessen 2,8 cm lang, sein Umfang beträgt 2 cm. Die Wanddicke beträgt 2 mm. In der Trachea befindet sich an der Rückwand, streng medial gelegen, ein V-förmiger Schlitz 5 mm über der Bifurkation. Ein schräg verlaufender Fistelgang führt von hier aus in den kaudalen Ösophagusteil, der in diesen Fistelgang mündet. Dieser ist am formalingehärteten Präparat nur mehr ein sehr dünnes Rohr von 5 bis 6 mm Umfang, das der Norm entsprechend in den Magen führt. Ein fibromuskulärer Verbindungsstrang ist auch hier nicht nachzuweisen.

Histologischer Befund:

Serienschnitte und Färbung wie in Fall 1.

1. Ösophagus. Das Plattenepithel ist etwas höher als es der Norm entspricht. Im Durchschnitt sind 12 Schichten zu zählen. Die oberflächlichen Lagen sind stark abgeplattet, an anderen Stellen findet man große blasige Epithelien auch an der Oberfläche, der Erhaltungszustand ist hier im ganzen nicht so gut wie bei Fall 1. Die Muskularis mucosae ist kräftig entwickelt, besonders

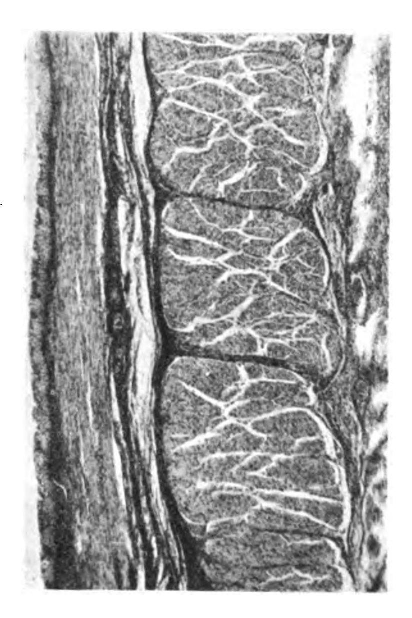


Abb. 4. Ösophagus eines normalen Neugeborenen mit zartem bindegewebigen Muskelinterstitium. van Gieson.

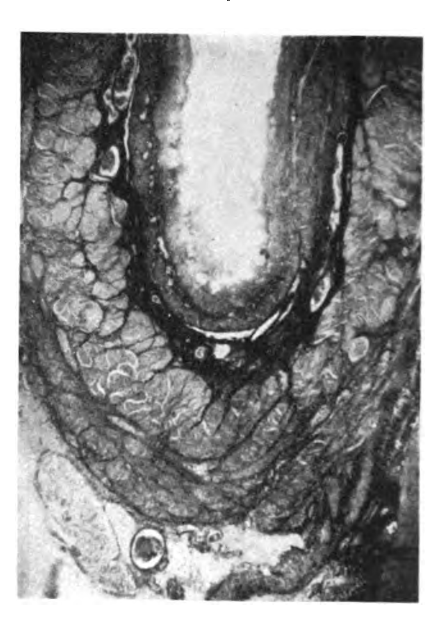


Abb. 5. Grund des Ösophagusblindsacks bei Fall 1. Alle Wandschichten biegen um. Elastika-v. Gieson.

an der Umbiegungsstelle liegen dicke Bündel glatter Muskulatur, eine Zweischichtung ist hier nicht zu sehen. Die derbfaserige Submukosa ist ziemlich breit, wenige Drüsengruppen sind eingelagert.

Die M. propria zeigt einen ganz ähnlichen Bau wie in Fall 1. Auch hier ist sie im ganzen verbreitert, die Verbreiterung ist aber im wesentlichen wieder durch die breiten Straßen des interstitiellen Bindegewebes bedingt (Abb. 7). Allerdings sind die Faserzüge hier noch etwas zarter, so daß sie nicht so leuchtend hervortreten wie in Fall 1. Das Interstitium nimmt dabei gegen das Blindsackende hin eher an Menge zu. Die Muskelfasern sind im ganzen kranialen Ösophagusteil quergestreift, der kaudale Abschnitt besteht dagegen nur aus glatter Muskulatur. An der Umbiegungsstelle kehren alle Ösophaguswandschichten wieder mit um. Es schließt sich lockeres Bindegewebe an, in dem verstreut noch einige Muskelfasergruppen eingelagert sind. Ein muskulärer oder bindegewebiger Strang ist dagegen nicht ausgebildet.

2. Der Fistelgang. In Höhe des Blindsackendes zweigt der Fistelgang aus der Trachea ab. Er wird von einen niedrigen Plattenepithel ausgekleidet, das an der Trachealmündung in mehrschichtiges Flimmerepithel übergeht. Der Fistelschlauch wird von dicken Bündeln glatter Muskelfasern begleitet, die von dem Paries membranaceus der Trachea ausgehen. Drüsengruppen vom Charakter der Trachealdrüsen begleiten den Fistelgang.

3. Die Trachea. Sie ist überall vom Ösophagus deutlich getrennt. In der Zwischenschicht liegt lockeres Bindegewebe mit größeren Gefäßen und Nervenstämmen. Das Knorpelskelett ist regelmäßig ausgebildet. Sehr reichliche Drüsen sind dazwischen eingelagert. Unter dem Flimmerepithel findet sich eine kräftige elastische Längsschicht. Im Paries membranaceus findet man wieder kräftige Züge glatter Muskulatur, quer und auch längs angeordnet.

Die histologischen Befunde unserer beiden Fälle stimmen also in allen wesentlichen Punkten überein:

1. Das Ösophagusepithel in den Blindsäcken ist dicker als es dem gewöhnlichen Neugeborenen-Ösophagus entspricht. Es zeigt eine mehr oder weniger deutliche Schichtung mit großen blasigen Zellen in der Mitte und stark abgeplatteten Epithelien in den oberen Zellagen.

2. Die Muskularis propria des Blindsackes wird in beiden Fällen von einem stark verbreiterten interstitiellen Bindegewebe durchsetzt, das aus kollagenen und elastischen Fasern besteht. Der normale Neugeborenen-Ösophagus zeigt dagegen nur ein zartes Bindegewebsgerüst in den Muskelsepten.



Abb. 6. Fistelgang zwischen Trachea und kaudalem Ösophagusabschnitt nahe der Mündung in der Trachea. Fall 1. Plattenepithelauskleidung. HE-Färbung.

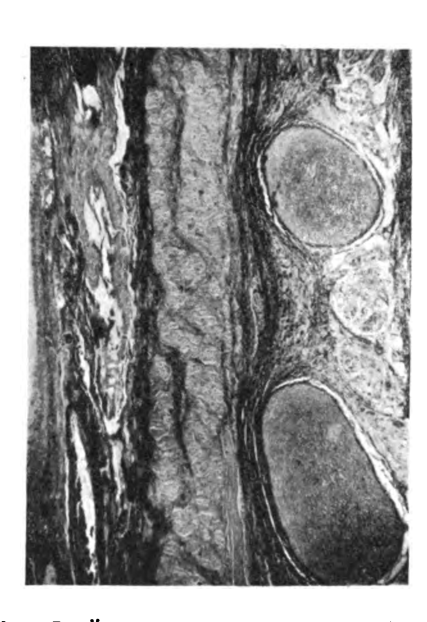


Abb. 7. Ösophagusblindsack und Trachea, Fall 2. Breite Bindegewebszüge in der M. propria des Ösophagus. Elastika-v. Gieson komb.

3. Alle Ösophaguswandschichten biegen in beiden Fällen am Grund des Blindsacks um, so daß keine Verbindungsbrücke zwischen dem kranialen und dem kaudalen Ösophagusteil besteht.

4. Der Fistelgang zwischen Trachea und kaudalem Ösophagus wird in beiden Fällen von Plattenepithel ausgekleidet, das ziemlich niedrig ist und an der Mündungsstelle in der Trachea in mehrschichtiges Flimmerepithel übergeht.

5. Kräftige Züge glatter Muskulatur begleiten, vom Paries membranaceus der Trachea ausgehend, die Fistelgänge nach abwärts und bilden schließlich die regelrecht zweigeschichtete Muskulatur des kaudalen Ösophagusabschnittes. Schleimdrüsengruppen sind reichlich dazwischen eingelagert.

6. Die Trachea zeigt jedesmal einen gehörigen Wandaufbau mit regelmäßigem Knorpelskelett und Flimmerepithelauskleidung. Sie ist in ihrer ganzen Länge vom Ösophagus durch lockeres Bindegewebe mit eingelagerten größeren Gefäßen und Nervenstämmen getrennt.

Nur in einigen Punkten ergab sich ein geringfügig abweichendes Verhalten zwischen unseren beiden Beobachtungen:

1. Das Ösophagusepithel in Fall 1 ist deutlich höher und mehr in die verschiedenen Zonen unterteilt als in Fall 2.

2. Die die Muskularis propria einschließenden Bindegewebszüge sind im ersten Fall breiter als im zweiten.

3. Die innere Ringmuskelschicht in Fall 1 geht schon im Bereich des Blindsacks teilweise in glatte Muskulatur über, in Fall 2 wird die Blindsacksmuskulatur nur von quergestreiften Fasern gebildet.

4. Das bindegewebige Interstitium nimmt bei Fall 1 nach unten hin an Menge ab, bei Fall 2 dagegen noch etwas zu.

Besprechung der Ergebnisse.

Wie eingangs erwähnt, sind in der Literatur nur sehr spärliche Mitteilungen über histologische Untersuchungen unserer Mißbildung zu finden. So haben wir keine Angaben über Veränderungen des Blindsackepithels oder über das Verhalten der Ösophaguswand am Grunde des Blindsacks ausfindig machen können. Über die Muskulatur des Ösophagus gibt Konopacki lediglich an, daß sie in seinem Fall nicht verändert gewesen sei. Lotz berichtet nur über Verteilung und Verhältnis der quergestreiften und glatten Fasern. Über die Auskleidung des Fistelganges berichten Ladwig sowie Nagel und Kammerer, über Wandveränderungen der Trachea Konopacki und Ladwig.

Es sollen daher die uns wesentlich erscheinenden Punkte kurz besprochen werden.

A. Das Ösophagusepithel.

In unseren beiden Beobachtungen, besonders aber in Fall 1, nähert sich das Plattenepithel des Blindsacks sehr dem Befund bei Erwachsenen, d. h. es ist wesentlich dicker und zeigt eine deutliche Abplattung der oberen Zellschichten und große glykogenreiche Zellen in der mittleren Schicht. Bei der Deutung dieses Befundes muß man am ehesten an eine erhöhte mechanische Beanspruchung des Epithels schon während des intrauterinen Lebens denken. Das verschluckte Fruchtwasser wird sich im Blindsack stauen, so daß zunächst die Epithelschicht unter ständiger Spannung und unter Druck steht. Daß es unter diesen Umständen zu einer Verdickung der gesamten Epithelschicht und zu einer Abplattung der oberflächlichen Zellagen kommen kann, ist leicht verständlich. Die wenigen Lebenstage nach der Geburt — im 1. Fall nur fünf, im zweiten sogar nur zwei — werden dagegen an diesen Veränderungen nur wenig Anteil haben. Der kaudale Ösophagusabschnitt zeigt erwartungsgemäß keine Epithelverdickung, sondern läßt normale Verhältnisse erkennen, hier fällt ja auch jede mechanische Beanspruchung weg.

B. Die Muskularis propria des Ösophagusblindsacks.

Schon immer war es aufgefallen, daß die Wand des Blindsacks deutlich dicker ist, als es einer normalen Ösophaguswand beim Neugeborenen entsprechen würde. Der kaudale Abschnitt erscheint dagegen immer verdünnt. Diese Verhältnisse treten auch in unseren beiden Fällen deutlich zutage. Man neigte nun der Ansicht zu, hier eine Arbeitshypertrophie der Blindsackmuskulatur anzunehmen, da sowohl während, als auch nach dem intrauterinen Leben der flüssige Inhalt durch die Muskelarbeit wieder herausbefördert werden müsse. Daß dabei tatsächlich eine verstärkte Beanspruchung der Ösophaguswand stattfindet, zeigen unsere oben geschilderten Befunde am Ösophagusepithel. Was dagegen die Muskulatur anbelangt, so meinte schon W. Fischer, daß die Annahme einer reinen Arbeitshypertrophie doch gewisse Bedenken errege. Der Nachweis eines breiten bindegewebigen Interstitiums zwischen den Muskelfasern besonders der Ringmuskelschicht in unseren beiden Fällen, wirft nun aber ein ganz neues Licht auf diese Frage. Es stellt sich heraus, daß keine gewöhnliche Muskelhypertrophie vorliegt, sondern die Dicke der Gesamtmuskelschicht durch die Breite des dazwischen eingelagerten Bindegewebes bestimmt wird. Es liegt also gewissermaßen eine Pseudohypertrophie vor, die durch eine „zirrhoseartige" Sklerosierung hervorgerufen wird. Die Muskulatur des Ösophagusblindsacks muß daher als funktionell minderwertig angesehen werden und es erscheint wenig wahrscheinlich, daß sie bis zu einem Grade Arbeit zu leisten imstande ist,

die zu echter Arbeitshypertrophie führt. Über die Entstehungsbedingungen dieses verbreiterten Bindegewebsnetzes wird man sich dagegen schwer Vorstellungen machen können. Die über die formale Genese unserer Mißbildung aufgestellten Theorien können uns hier keine rechte Auskunft geben, da die Bildung des Muskelschlauches erst zu einem Zeitpunkt erfolgt, an dem sich die Mißbildung selbst als Störung in der Abschnürung vom Vorderdarm schon entwickelt haben muß. Ist doch nach Lewis die Entstehung der Mißbildung bei 4,9 mm Embryolänge kaum mehr möglich, die erste Anlage einer Ringfaserschicht im umgebenden Mesenchymrohr erfolgt dagegen erst bei 10 mm Embryolänge. I. A. Schmitz macht für die Gestaltung des Blindsacks die Art und Stärke der Regenerationsvorgänge am kranialen Ösophagusabschnitt verantwortlich, die durch das von ihm angenommene Einreißen des über die Herzanlage gebeugten Ösophagusrohres ausgelöst werden sollen. Aber auch diese — hypothetischen — Regenerationsprozesse liegen noch in der Zeit vor der Differenzierung des Mesenchymrohres zur Muskelanlage und können für unser Problem hier nicht in Betracht kommen. So kann man lediglich die Vermutung aussprechen, daß im Gefolge der Entwicklung der Mißbildung auch im Mesenchymrohr Störungen in der Entwicklung der Muskulatur auftreten, die zu den Bildern führen können, wie wir sie in unserern beiden Fällen sehen. Für eine entzündliche Genese des verbreiterten Muskelinterstitiums scheint uns dagegen jeder Anhalt zu fehlen.

C. Die Ösophaguswand am Blindsackende.

Es hat sich in unseren beiden Fällen gezeigt, daß kranialer und kaudaler Ösophagusteil zwei völlig getrennte Gebilde darstellen und daß am Grunde des Blindsacks alle Wandschichten des Ösophagus mit dem Epithel umbiegen. Auch dieser Befund deutet darauf hin, daß die Mesenchymhülle bei der Mißbildung gestaltlich mitverändert wird und sich in ihrer Entwicklung den neuen Verhältnissen anpaßt. Folgen wir der oben angegebenen Theorie von Schmitz, so müßte man sich vorstellen, daß in unseren beiden Fällen auch die mesenschymale Hülle des Ösophagus weitgehend durchtrennt wurde. Der bei vielen Fällen beschriebene muskulöse oder fibromuskulöse Verbindungsstrang zwischen den beiden Ösophagusteilen fehlt dementsprechend bei uns sicher.

D. Der Fistelgang.

Übereinstimmend mit Befunden von Nagel und Kammerer sowie von Ladwig werden die Fistelgänge zwischen Trachea und kaudalem Ösophagusabschnitt in unseren beiden Fällen von mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidet. Die Trachea zeigt jedoch — im Gegensatz zu den Fällen von Ladwig und Konopacki — einen völlig regelrechten Bau. Der Übergang vom Plattenepithel des Fistelganges zum mehrschichtigen Flimmerepithel der Trachea erfolgt an der Fistelmündung. Insoweit gehört der Fistelgang in unseren beiden Fällen zum Ösophagus. Berücksichtigt man aber seine übrigen Wandbestandteile, so stellen sie eine unmittelbare Fortsetzung des Paries membranaceus der Trachea dar. Dazu gehören einmal die reichlichen und großen Schleimdrüsengruppen, die im Ösophagus weitgehend fehlen und weiter die kräftigen Muskelzüge, die sich von der Hinterwand der Trachea unmittelbar auf den Fistelgang fortsetzen und sich dann zur regelmäßigen Muskulatur des kaudalen Ösophagusteiles umbilden. Somit stellt der Fistelgang in seinem histologischen Bau in unseren beiden Fällen eine Kombination zwischen Ösophagus und Trachea dar. Die Vermutung W. Fischers, daß die Trachealschleimhaut sich ein Stück weit auf den unteren Ösophagus fortsetze, findet in unseren beiden Fällen also nur eine teilweise Bestätigung. Umgekehrt setzt sich aber auch der untere Ösophagusteil nicht auf die Trachea fort, wie dies Ladwig in seinem Fall beobachten konnte. Die Luftröhre ist in unseren Fällen vielmehr in allen Abschnitten regelrecht gebildet und nur durch lockeres Bindegewebe mit dem Ösophagusblindsack verbunden.

Wenn abschließend die Frage zu erörtern ist, inwieweit unsere histologischen Befunde einen Beitrag zur viel umstrittenen Frage der formalen Genese dieser Mißbildung liefern können, so muß hervorgehoben werden, daß alle Veränderungen, die wir am Epithel, besonders aber am Muskelschlauch feststellen konnten, im wesentlichen erst sekundärer Natur sind, d. h. zu einem Zeitpunkt auftraten, an dem die Mißbildung schon angelegt

gewesen sein muß. Die offenbar völlige Durchtrennung auch der mesenchymalen Hülle in unseren beiden Fällen könnte jedoch für die mechanische Entstehungstheorie von Schmitz sprechen. In diesem Sinne scheinen auch Beobachtungen über gleichzeitige Gefäßmißbildungen im Thoraxbereich zu deuten zu sein, wie sie schon Happich (1905) beschrieben hat.

Zusammenfassung.

Es werden histologische Befunde an zwei Fällen von typischer kongenitaler Ösophagusatresie mit Ösophagotrachealfistel ausführlich wiedergegeben. Die in allen wesentlichen Punkten übereinstimmenden Ergebnisse zeigen folgendes:

1. Das Epithel des Ösophagusblindsacks ist wesentlich verdickt und gleicht weitgehend einem Erwachsenenepithel. Die vermehrte mechanische Beanspruchung schon während der Fötalzeit wird dafür verantwortlich gemacht.

2. Die Wandverdickung des Ösophagusblindsacks geht in beiden Fällen zu Lasten einer erheblichen Verbreiterung der Bindegewebssepten in der Muskularis propria, so daß dadurch eine Pseudohypertrophie der Muskulatur zustande kommt.

1. Am Grunde des Blindsacks biegen alle Ösophaguswandteile mit um, so daß kranialer und kaudaler Ösophagus völlig getrennt sind.

4. Der Fistelgang zwischen Trachea und kaudalem Ösophagus stellt in seinem Wandaufbau eine Kombination zwischen Ösophagus und Trachea dar.

5. Die Trachea ist — von der Fistelbildung abgesehen — regelrecht gebaut.

6. Die Befunde lassen keinen unmittelbaren Schluß auf die formale Genese der Mißbildung zu, da sie im wesentlichen als sekundäre Veränderungen nach Anlage der Mißbildung gewertet werden müssen.

Literatur.

1. **Fischer, W.**, Handb. Henke-Lubarsch **VI**/1. — 2. **Happich,** zit. n. Fischer. — 3. **Konopacki, M.,** Zbl. Path. **1912,** 386. — 4. **Ladwig, A.,** Zbl. Path. **81**, 613 (1921). — 5. **Lewis,** Keibel-Malls Handb. Entw. **1911,** 2. — 6. **Longmire,** Arch. Surg. **55,** 330 (1947). — 7. **Lotz,** Inaug.-Diss. Gießen 1912. — 8. **Nagel** u. **Kammerer,** Wien. klin. Wschr. **1944,** Nr. 6/77. — 9. **Schmitz, I. A.,** Virch. Arch. **247,** 278.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Jena.
Direktor: Prof. Dr. W. Fischer.)

Zur Morphologie der Pneumocystis Carinii.

Von **Günter Bruns.**

Mit 1 Abbildung im Text und 1 Tafel.

Vaněk und Mitarbeiter [16—18] haben kürzlich bei der sogenannten interstitiellen Pneumonie frühgeborener und dystrophischer Säuglinge Pneumocystis Carinii wieder entdeckt. Die histologische Polymorphie dieser plasmazellulären und lymphoidzelligen Pneumonien ist dadurch möglicherweise einer einheitlichen ätiologischen Deutung näher gebracht worden.

Pneumocystis Carinii ist seit langem bei den Nagern als offenbar harmloser Saprophyt der Lunge bekannt (Literatur s. bei Carini [5] und Vaněk [18]). Bei der interstitiellen Pneumonie des Säuglings besteht ebenfalls Zurückhaltung bezüglich der Pathogenität des Parasiten (Hamperl [12]). Die jüngsten, im Manuskript vorliegenden Befunde (Vaněks [19] über Pneumocystis Carinii bei interstitieller Pneumonie einer 60jährigen Frau weisen schon eher auf ätiologische Zusammenhänge hin (s. auch Chagas [6], van der Meer und Brug [15]). Mit der histologischen Methodik allein wird der Infektionsgrad des Parasiten für den Menschen nicht aufgeklärt werden können. Hamperl [12] erwähnt zwar

eine interstitielle Lagerung von Pneumocystis Carinii, auch eine Phagozytose der Parasiten durch Alveolarzellen; er ist aber in der Deutung der Befunde verständlicherweise vorsichtig. Ein weiterer Fortschritt wäre durch den bisher noch ausstehenden Nachweis einer hämatogenen Verschleppung des Parasiten zu erwarten.

Wir sind den histologisch aufdeckbaren Wechselbeziehungen zwischen Parasiten und Wirtsgewebe bei der interstitiellen Pneumonie nachgegangen. In allen frischen und auch nachuntersuchten Fällen von interstitieller Pneumonie des Säuglings hat sich Pneumocystis Carinii nachweisen lassen. Hyphomyzeten (Blastomyzes) haben wir nicht gefunden (Giese [10]). Bakterioskopische Kontrolluntersuchungen an banalen und Schluckpneumonien sowie Normallungen des Säuglingsalters sind negativ verlaufen.

Als elektive Schnittfärbung der Parasiten empfiehlt Hamperl [12] die Perjodsäure-Leukofuchsin-Methode nach Hotchkiss und McManus (s. auch Gedigk [9]). Wir haben nach dem negativen Ausfall zahlreicher anderer, uns zur Verfügung stehender Färbeverfahren ebenfalls ein Polysaccharid als wahrscheinlichen Baustein der Parasitenhüllen (s. unten) angenommen. Die von den Bakteriologen geübte Giemsa-Färbung an Tupfpräparaten von Pneumocystis Carinii ist für die Differenzierung im Gewebsschnitt weniger geeignet. Auch die übliche HE.-Färbung liefert kontrastarme Bilder des Parasiten. Eine elektive färberische Darstellung der Pneumocystis Carinii im Gewebe erfolgt nach unseren Ergebnissen am Nativ- und Gefrierschnitt höchstwahrscheinlich auf chemisch adsorptiver Basis. Im gleichen spezifischen Sinne dürfte die Polysaccharid-Färbung zu erklären sein.

Es bedürfen die elektrostatischen Verhältnisse in den Parasiten aber noch einer genauen Untersuchung. Ihre Ladung unterscheidet sich offenbar von jener der Bakterien. Wir haben mit den Fluorochrom Akridinorange in fallenden Konzentrationen und bei ansteigendem pH keine Farbstoffadsorption erreichen können. Der im UV.-Licht erzielbare Färbeeffekt ist nur von der Farbstoffkonzentration abhängig. Das Lungenparenchym fluoresziert bei einer Farbstoffkonzentration von 1 : 4000 und 10 Minuten Färbezeit kupferrot, die Parasitenhaufen tief grün wie das Bindegewebe. Die histologische Differenzierung ist mangelhaft.

Die „Eiweiß-spezifische" Simultanfluorochromierung mit gepuffertem Methylgrün-Thioflavin ergibt am Gefrierschnitt einen ähnlichen Konzentrationseffekt. Das Wabenwerk der Parasiten stellt sich in blaßblauer Fluoreszenz dar. Es ist nicht weiter differenzierbar. Das Lungenparenchym fluoresziert gelbbraun. Wir haben zwar nach bisher unveröffentlichten Beobachtungen Zweifel an der Spezifität letzterer Färbemethode für die Darstellung von eiweißhaltigen Exsudaten, wie sie sich uns zunächst in einem Falle von Purpura hyperglobulinaemica Waldenström [3] zu ergeben schien. Jedoch lassen sich nach den hier erhobenen Befunden mit der Methylgrün-Thioflavin-Fluorochromierung Eiweißgemische als tragende Bestandteile der Parasitensubstanz ausschließen. Danach ist also die von Beneke [1] bei interstitieller Pneumonie beschriebene Ödempneumonie nicht eiweißhaltiger Natur.

Eine recht brauchbare histologische Differenzierung der Pneumocystis Carinii liefert die Trichromfärbung nach Goldner. Gegenüber Nativ- und Gefrierschnitten erleidet der Parasit zwar durch Einbettung starke Strukturveränderungen, die mitunter Kümmerformen vortäuschen können. Immerhin ist eine genauere Darstellung der Einzelheiten möglich als mit anderen Routinefärbungen.

In sieben einschlägigen Fällen heben sich nun folgende, jeweils in allen Untersuchungen übereinstimmenden Befunde heraus.

Neben einer diffusen interstitiellen Infiltration imponieren hauptsächlich in den dorsalen Lungenabschnitten dichtliegende intraalveoläre Pneumonien. Nach den bakterioskopischen Befunden sind es parasitäre Pneumonien. Die Parasitenwaben färben sich im Goldner-Präparat lichtgrün, albuminöse Exsudate, die mitunter den nackten Alveolarwänden aufliegen, dagegen rotbraun; ein weiterer Hinweis auf die aproteinogene Natur der Parasitensubstanz. Die Goldner-Färbung scheint eine bessere Unterscheidung der Polysaccharid-haltigen Parasiten von Exsudaten zu ermöglichen als die Azanfärbung, wie ich es kürzlich an einem Farbphoto von Eßbach [8] vergleichen konnte. Entsprechend den histologischen Befunden müssen die allermeist diffusen, dichten Parasitenpneumonien

biologisch von großer Bedeutung sein. Sie dürften allein die klinischen Symptome einer schweren Asphyxie und Zyanose hinlänglich erklären. In ihrer Auswirkung auf den Sauerstoffaustausch im Bereich der Atemfläche der Lunge können sie praktisch mit massiven Aspirationspneumonien verglichen werden.

Bemerkenswert sind nun stufenweise sich entwickelnde Wechselwirkungen zwischen Parasiten und den sie beherbergenden Alveolen. Letztere zeigen alle Formen des Alveolarkatarrhs. Wie aus einem Längsschnitt der zeitlich nacheinander erfolgenden Veränderungen abzuleiten ist, gehen sie von einer Hypertrophie der Alveolarzellen aus. Danach lösen sich aus dem die Alveolarwand auskleidenden Besatz Einzelzellen ab. Diese liegen dem Parasitenhaufen dicht auf und kreisen ihn ein (Taf.-Abb. 1). In Nativpräparaten füllen die Parasiten den Alveolarraum vollständig aus, scheinbar freibleibende Luftmäntel um die Parasitenaggregate sind im Paraffinschnitt Artefakte. Die Ablösung des Alveolarepithels steigert sich weiter bis zum völligen Verlust der Alveolarwandauskleidung, so daß die Basalmembranen nackt hervortreten. Trotzdem erfolgt keine nennenswerte seröse Exsudation. Weitaus häufiger sind intraalveoläre Blutungen, die jetzt pathogenetisch leicht erklärbar sind. Diese Anschoppungen unterstreichen vollends die Vielfalt der gestaltlichen Veränderungen bei der „interstitiellen" Pneumonie, die weit eher eine intraalveoläre Pneumonie ist.

Es sind uns noch andere Veränderungen im Alveolarraum aufgefallen, die im gleichen Sinne sprechen. An Stelle des Alveolarzellbesatzes findet sich mitunter ein bandförmig homogenisierter Wandbelag (Taf.-Abb. 2). Dabei handelt es sich nicht um Eiweißausschwitzungen oder aspirierte Lipide (s. unten). In ihm lassen sich stark degenerierte Alveolarepithelschatten nachweisen, deutlicher noch verkümmerte Parasiten.

Auch färberisch ist eine Übereinstimmung dieser „Membranen" mit den durch intraalveoläre Blutungen abgedrängten Parasitenhaufen bemerkenswert. Die Blutungsquellen liegen im Bereich nackter, dem Alveolarraum unmittelbar angrenzenden Kapillarnetze (s. oben). Insgesamt lassen diese hyalinen „Wandauskleidungen" einen gestaltlichen Vergleich mit entsprechenden Befunden bei der sogenannten Vernixpneumonie zu (Tesseraux [14]). Ob es sich bei letzterer tatsächlich um eine wahrscheinlich nicht einheitliche Spielart der interstitiellen Pneumonie handelt, müssen weitere Beobachtungen ergeben. Es ist auf der anderen Seite wenig wahrscheinlich, daß diese homogenisierten Epithelbänder durch Aggression der Parasiten entstanden sind. Sie dürften eher auf einen anoxydotischen Zellschaden zurückgehen.

Weiter proximal sind auch die Lichtungen der Bronchuli respiratorii völlig mit aggregierten Parasitenhaufen ausgefüllt (Taf.-Abb. 3). Die Bronchuluswände zeigen sich durchweg nackt. Sie können leicht mit stark dilatierten Lymphgefäßen verwechselt werden (s. unten). Der Inhalt der Bronchuli kann offenbar mechanisch durch Hustenstöße herausgepreßt werden; denn es finden sich im Lumen größerer Bronchien konforme Parasitenzylinder. Selbst im Trachealschleim ist noch im histologischen Schnitt Pneumocystis Carinii erkennbar.

Ein erster Angriff auf den Parasiten erfolgt durch phagozytierende Alveolarepithelien, die schnell nekrotisieren. Die noch lebenden Zellen täuschen infolge der wabigen Anordnung der eingeschlossenen Parasiten eine Schaumstruktur ihres Zytoplasmas vor (Taf.-Abb. 4). Fette enthalten sie nicht (s. unten). Die strichförmigen Kerne der Phagozyten lagern sich randständig, ihr Zytoplasma ist dicht mit Pneumocystis Carinii ausgefüllt (s. auch Carini [5], Herzberg [13] und Hamperl [12]). Der Untergang des Phagozyten erstreckt sich anscheinend auch auf seine Einschlüsse.

Morphologische Einzelheiten der Parasitensturktur sind im eingebetteten Gewebsschnitt schwer zu erkennen. Jírovec [17] zählt Pneumocystis Carinii zu den primitiven Haplosporidien, wie sie bei marinen Anneliden beobachtet werden (Doflein [7]). Im Schnittpräparat lassen sich überwiegend 1- bis 2-kernige Parasiten darstellen (Taf.-Abb. 5). Sichere sporenbildende Plasmodien mit 2 bis 8 Merozoite sind selten, aber auch die Chancen, ein Achterstadium in einer Schnittebene zu treffen, gering.

Der Parasit besitzt bei der Goldner-Färbung einen intensiv rotbraunen Kern. Entgegen anderslautenden Angaben (Hamperl [12]) haben wir mit der modifizierten Feulgen-

reaktion nach Cowdry Kernsäuren nachweisen können. Zur Fixierung diente Orthsches Gemisch und neutrales 10proz. Formalin. Vor der Reaktion ist jeweils ausgiebig gewässert worden. Das Zytoplasma des Parasiten stellt sich im Paraffinschnitt als ein schmaler, etwas heller braun erscheinender Saum dar. Der eigentliche Parasit ist von einer im Paraffinschnitt optisch leeren Hülle umgeben, von der sich nur die dünne äußere Grenzmembran mit Lichtgrün anfärbt. Der Inhalt der Hülle ist nach Vergleichen am Nativpräparat offensichtlich wasser- und alkohollöslich. Er färbt sich mit basischen Lacken schwach blau. Formalinfixation scheint ihn zu eluieren.

Nach dem Ergebnis der PAS-Reaktion von Hotchkiss und McManus (s. Hamperl [12] und Gedigk [9]) ist die Hüllenmembran ein Polysaccharid. Wir haben schon früher mit einer zwangsweise sehr bescheidenen Technik versucht, die Zusammensetzung des Parasiten topochemisch (Voß) zu erfassen. Die als spezifisch geltenden Eiweißreaktionen (s. oben) sind negativ. Es darf also nach dem augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse vermutet werden, daß die Parasitenhülle, insbesondere ihre Grenzmembran, keine Muko- oder Glykoproteide enthält. Bezüglich des Nachweises von Glykolipoiden verweisen wir auf einen negativen Ausfall der Einschlußfärberei mit dem Thionin-Weinsteinsäure-Gemisch wie auch der Plasmalfärbung, die mit der Coleman-Reaktion vorgenommen worden ist. Eine weitergehende topochemische Differenzierung haben wir mit dem Koffein-Benzpyren-Fluorochrom-Gemisch nach Berg [2] versucht. Nach eigenen Untersuchungen (Bruns [4]) über die physikalisch-chemischen Reaktionsbedingungen dieses Gemisches handelt es sich um die im Augenblick wirkungsvollste Methode zur quantitativen Bestimmung maskierter Zellipide, unabhängig von der CH des Lösungsmittels und Protoplasten. Die Reaktion verlief negativ.

Abb. 1. Lunge (Sekt.-Nr. 152/1953). Technik s. oben. Vergr. 2200 : 1. Paravaskuläres Lymphgefäß. Unmittelbar über der Dreiergruppe von Lymphozyten zwei nebeneinanderliegende Pneumozysten. Die obere Hälfte des ovalen Gefäßfeldes enthält weitere, nicht in der Gesichtsfeldebene liegende Parasiten.

Zusammenfassend ist es sehr wahrscheinlich, daß zumindest die Grenzmembran des Hüllenkörpers von Pneumocystis Carinii aus sauren Mukopolysaccharinen besteht. Eine weitere Analyse dürfte durch die annähernd spezifische Darstellung der Hyaluronsäure nach Hale [11] und fermentativ durch Verdauung mittels Hyaluronidase möglich sein (s. auch Gedigk [9]).

Welche Beziehungen zeigt nun Pneumocystis Carinii zum interstitiellen Gewebe? Wir können die Befunde Hamperls [12] über eine zwischenzellige Lagerung bestätigen. Sie erfolgt allermeist in kleinerer Haufenform zwischen den plasma- und lymphoidzelligen Infiltraten, ohne daß die Parasiten auffällige morphologische Veränderungen zu erleiden scheinen. Mitunter lagern sie sich um Kapillaren (Abb. 1). Ihre photographische Darstellung ist auch in 4 μ dünnen Schnitten infolge Überlagerungen schwierig. Sichere intravasale Parasiten sind in diesem Gefäßbereich nicht beobachtet worden, während paravaskuläre Lymphgefäße mit Parasiten ausgefüllt sein können (Taf.-Abb. 8). In der vorliegenden Abbildung handelt es sich um ein im Pleuraüberzug gelegenes Lymphgefäß. Eine mögliche Verwechslung mit Bronchuli respiratorii ist hier auszuschließen (s. unten).

Dieser Befund ist ein Beweis für einen transalveolären Transport der Parasiten, nicht aber für eine parasitäre Aggression des Lungengewebes.

Eine hämatogene Verschleppung von Pneumocystis Carinii demonstriert folgende Beobachtung:

3 Monate alter männlicher Säugling (Sekt.-Nr. 6/1953) mit älteren Parasitenpneumonien (Pneumocystis Carinii) und diffusen plasmazellulären interstitiellen Infiltraten. Porenzephalie und Mikrenzephalie.

Die histologischen Gehirnbefunde: Diffuse chronische, zum Teil nekrotisierte Enzephalitis. Disseminierte Kalkherde (Toxoplasma nicht nachweisbar). Reaktive schaumzellige Endotheliose der Kapillaren. Granulomatöse Makrophagozytose der perivasalen Keimlager. Die histologischen Befunde sind schwer deutbar. Für Embryopathie liegt kein Anhalt vor.

Bei der Trichromfärbung (Goldner) haben sich in Gehirnschnitten zwei Kerngebilde auffinden lassen, die färberisch und strukturell Pneumozystiskerne sein könnten, ohne jedoch die sonst typischen Parasitenhüllen aufzuweisen. Unabhängig von dieser unsicheren Einzelbeobachtung hat sich in einer peribronchialen Vene ein kleiner, wandständiger Parasitenthrombus und in der unmittelbar anliegenden Intima ein einzelner Parasit nachweisen lassen (Taf.-Abb. 7). Damit scheint auch die intravasale Lagerung vom Pneumocystis Carinii erwiesen zu sein. Es ist zu vermuten, daß die Parasiten ihre Schleimhüllen beim Übertritt in die Blutbahn verlieren. Ob im vorliegenden Fall eine ursächliche Beziehung zwischen Pneumocystis Carinii und der offenbar kongenitalen Porenzephalie besteht, vermögen wir vorerst nicht zu entscheiden. Enzephalitiden sind uns bei interstitieller Pneumonie aus dem Sektionsgut bekannt. Auf die vorliegenden Zusammenhänge ist aber bisher nicht geachtet worden. In anderen untersuchten Organen (Niere und Lymphknoten) haben wir bislang keine Parasiten nachweisen können.

Die Pathogenität von Pneumocystis Carinii ist für den Menschen erfahrungsgemäß gering, möglicherweise fakultativ. Vaněk [18] hat in seiner letzten Veröffentlichung über interstitielle Pneumonie zytomegale Einschlußkörper der Lunge abgebildet, wie sie kürzlich auch von Ahvenainen [21] beobachtet worden sind. Danach besteht vielleicht die Möglichkeit einer simultanen Infektion. Auf Mischinfektionen der Atemwege mit Streptokokken (Hyaluronidase!) ist bei interstitieller Pneumonie bisher nicht geachtet worden. Es wäre möglich, daß hierdurch eine weitere Aufklärung über die Pathogenität der Pneumocystis Carinii gelingt

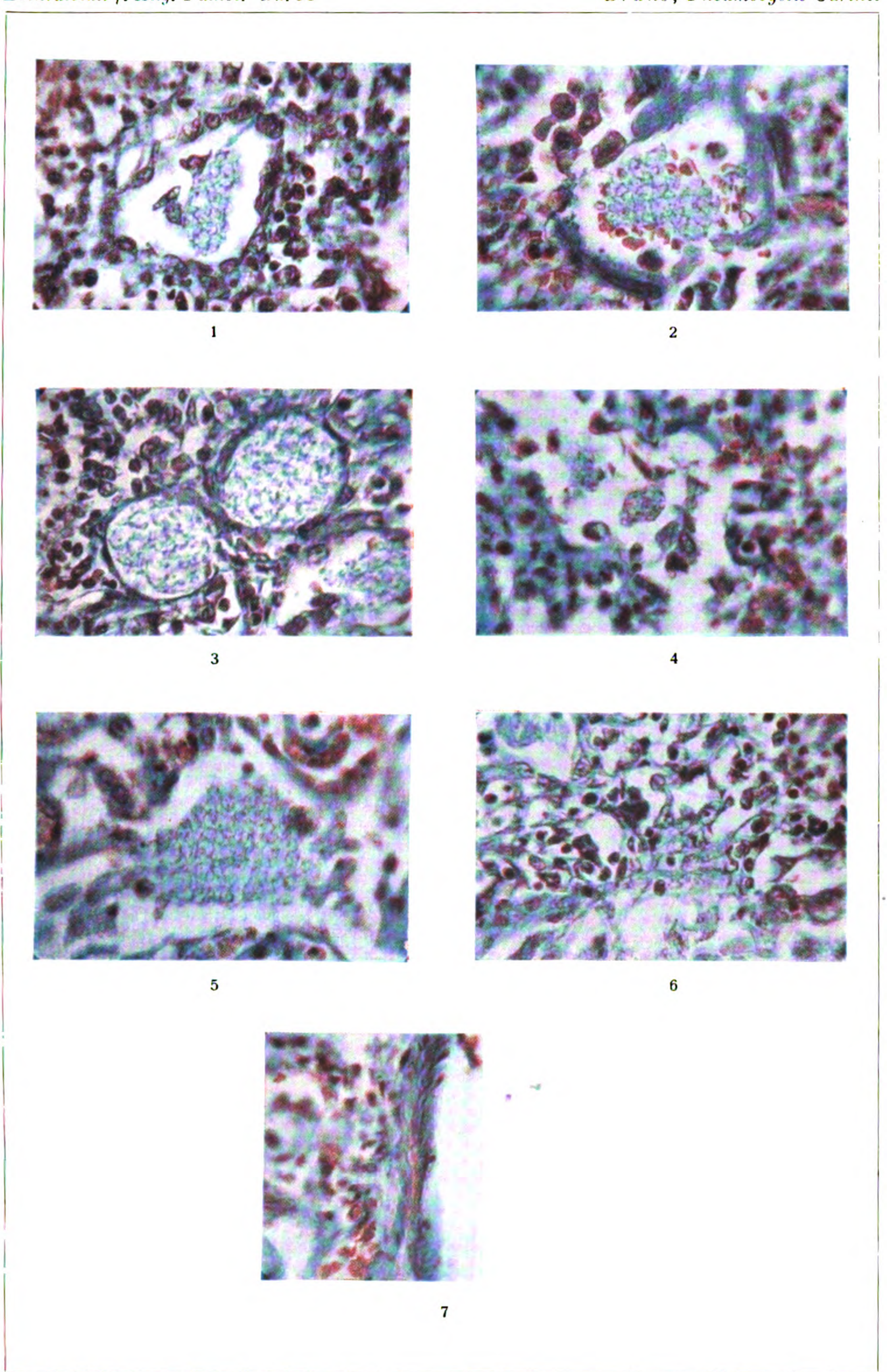
Zusammenfassend ist festzustellen, daß Pneumocystis Carinii beim Menschen in die Lymphbahnen der Lunge und die Bronchialvenen vordringen kann. Eine hämatogene Verschleppung ist möglich. Es bestehen weiter wechselweise Wirkung zwischen Pneumocystis Carinii und Alveolarepithel; einmal als Alveolarkatarrh bis zur totalen Alveolarzellablösung mit intraalveolären Blutungen im Bereich der Parasitenhaufen, zweitens als Phagozytose von Pneumocystis Carinii durch hypertrophe Alveolarepithelien. Die bisher bei interstitieller Pneumonie als pathognomonisch angesehenen plasma- und lymphoidzelligen Infiltrate haben im Vergleich zu den größtenteils diffusen intraalveolären Parasitenpneumonien eher symptomatischen Charakter, ähnlich solchen histologischen Verlaufsformen der interstitiellen Pneumonie, die als sogenannte Vernixpneumonien beschrieben worden sind. Die interstitiellen Infiltrate enthalten Pneumocystis Carinii, allermeist in perikapillärer Lagerung.

Nach ihrem physikalisch-chemischen Verhalten (Ladung) unterscheidet sich Pneumocystis Carinii von den Bakterien. Ihr Kern enthält Desoxyribonukleinsäuren, ihre äußere Hüllenmembran saure Mukopolysaccharide. Die Einzelbefunde sprechen in ihrer Gesamtheit für eine möglicherweise fakultative Pathogenität der Pneumocystis Carinii beim Menschen, vielleicht auf dem Wege über eine aerogene Simultaninfektion.

Literatur.

1) **Beneke,** Verh. dtsch. path. Ges. **31,** 402 (1939). — 2) **Berg,** Acta path. et mikrobiol. skand.. Suppl. 40 (1951). — 3) **Bruns,** Klin. Wschr. **1953,** 169. — 4) Ders., Habil.-Schrift 1952, Jena. — 5) **Carini u. Maciel,** Zbl. Bakter. **77,** 46 (1916). — 6) **Chagas,** Brasil. Med. **1918,** 225. — 7) **Doflein,** Lehrbuch der Protozoenkunde. S. 931, Jena 1911. — 8) **Eßbach,** Tagg. Med.-wiss. Ges.





VEB GUSTAV FISCHER VERLAG JENA

theor. Med. Jena, 25.—26. 4. 1953. — 9) **Gedigk,** Klin. Wschr. **1952,** 1057. — 10) **Giese,** Verh. dtsch. path. Ges. **1952.** — 11) **Hale,** Nature (London) **157,** 802 (1946). — 12) **Hamperl,** Klin. Wschr. **1952,** 820. — 13) **Herzberg,** Klin. Wschr. **1952,** 822. — 14) **Tesseraux,** Frankf. Z. Path. **60,** 188 (1949). — 15) **van der Meer u. Brug,** Ann. Soc. belg. Med. trop. **22,** 4 (1942). — 16) **Vaněk,** Čas lék. česk. **90,** 1121 (1951). — 17) Ders. u. **Jírovek,** Zbl. Bakter. **158,** 180 (1952). — 18) Ders. u. **Lukeš,** Ann. Päd. **180,** 1 (1953). — 19) Ders., Beitr. path. Anat. (im Druck). — 20) **Voß,** Mikroskopie **7,** 413 (1952). — 21) **Ahvenainen,** Acta path. et mikrobiol. skand., Suppl. 43 (1953).

Tafelerklärung.

Abb. 1. Lunge (Sekt.-Nr. 152/1953). Paraffinschnitt. Goldner-Färbung. Ölimmersion. Vergr. 333 : 1. Parasitenhaufen in einer Alveole bei interstitieller Pneumonie. Alveolarzellhypertrophie und Einkreisung des Parasitenaggregates durch abgelöste Alveolarzellen.

Abb. 2. Lunge (Sekt.-Nr. 152/1953). Technik s. oben. Vergr. 333 : 1. Sogenannte Vernixpneumonie bei interstitieller Pneumonie: hyaline Membran mit noch erkennbaren Alveolarzelltrümmern über der linken Alveolarwand. In der rechten unteren Ecke der Alveolenmembran Pneumocystis Carinii. Intraalveoläre Blutung zwischen Parasitenhaufen und hyaliner Membran. Zum Teil nacktes Basalhäutchen.

Abb. 3. Lunge (Sekt.-Nr. 152/1953). Technik s. oben. Vergr. 333 : 1. Größtenteils nackte Bronchuli respiratorii mit Parasitenhaufen in den Lichtungen.

Abb. 4. Lunge (Sekt.-Nr. 152/1953). Technik s. oben. Vergr. 333 : 1. Mehrere Alveolarphagozyten in einem Ductus alveolaris. In der Mitte der Lichtung großer Makrophage mit randständigem, stäbchenförmigem Kern und zahlreichen Parasiten im Zytoplasma. Halbrechts darunter drei kleinere Phagozyten mit Parasiteneinschlüssen.

Abb. 5. Lunge (Sekt.-Nr. 152/1953). Technik s. oben. Vergr. 333 : 1. Parasitenhaufen in einer Alveole. Unmittelbar über der etwas abgerundeten Spitze des keilförmigen Aggregates zweikerniger Parasit.

Abb. 6. Lunge (Sekt.-Nr. 63/1952). Technik s. oben. Vergr. 333 : 1. Interstitielles Infiltrat. In der Mitte der Abb. etwas schräg ovale Kapillare mit zentralem Lymphozyten. Dicht darunter kleiner Parasitenhaufen, an seiner rechten Kante wiederum von einer Kapillare eingefaßt. Über der rechten oberen Kante dieser Kapillare zweikerniger Parasit.

Abb. 7. Lunge (Sekt.-Nr. 152/1953). Technik s. oben. Vergr. 333 : 1. Ausschnitt einer Bronchialvenenwand. In der Mitte der längsverlaufenden Gefäßwand eine Endothelzelle, dicht unter dieser eine einzelne Pneumocystis Carinii. Am unteren Bildrand, der Intima aufsitzend, ein kleiner wandständiger Parasitenthrombus.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Greifswald, Prof. Dr. med. habil. A. Bienengräber.)

Über die pathogenetischen Grundvorgänge und die geweblichen Reaktionen bei Toxoplasmenenzephalitis.

Von **Heinz Simon.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

Beim Studium der Toxoplasmenenzephalitis (TE), die wir an vier Hirnen von Kindern im Alter von 1—5 Monaten mit serologisch und im Tierversuch gesicherter Toxoplasmose zu untersuchen Gelegenheit hatten, galt unser besonderes Augenmerk den pathogenetischen Grundvorgängen und deren Beziehung zur Morphologie der jeweils unterschiedlichen Form der TE. Diesen Zusammenhängen nachzugehen, erschien angebracht, da eine ganze Anzahl mit der allgemein-pathologischen Erfahrung übereinstimmende Reaktionsabläufe nicht nur für die TE, sondern auch für andere entzündliche Hirnerkrankungen bzw. generell für dyshorische Vorgänge am zerebralen Gefäßsystem grundsätzlich zutrifft.

Da unsere histologischen Befunde im wesentlichen mit denen anderer Bearbeiter der TE übereinstimmen, sollen sie nur in großen Zügen Erwähnung finden.

Technik: Formolfixierung. Serienschnitte (Gefrier- und Paraffin). Färbungen: HE, v. Gieson, Nissl (Kresylviolett), Holzer, Kalknachweis nach Erös und Kossa.



Zusammengefaßter makroskopischer Befund: Ein Teil der untersuchten Fälle (3) weist eine Hydrocephalus internus auf, der in einem Fall extreme Ausmaße angenommen hat. Der Schädel erscheint ballonartig aufgetrieben, die Schädelknochen sind beträchtlich verdünnt und zeigen membranöse Lückenbildungen. Die Hirnsubstanz ist blaß und erheblich reduziert. Die „Hirnblase" besitzt im Bereich der Temporallappen nur noch die Dicke von wenigen Millimetern. Der Aquaeductus mesencephali weist in diesem Fall kurz nach seinem Abgang einen völligen Verschluß auf. Das Ependym ist in allen drei Fällen deutlich granuliert, der Liquor nur in einem Fall leicht xantochrom, sonst klar. Die Plexus chorioidei sind hyperämisch. — Das vierte Hirn hat normale Größe und ein etwa normal weites Ventrikelsystem mit glattem Ependym. Die Gefäße der Meningen sind strotzend mit Blut gefüllt. Es finden sich zahlreiche umschriebene Diapedeseblutungen im parieto-okzipitalen Konvexitätsbereich. Auf Frontalschnitten fallen kleinste, schwach gelbliche

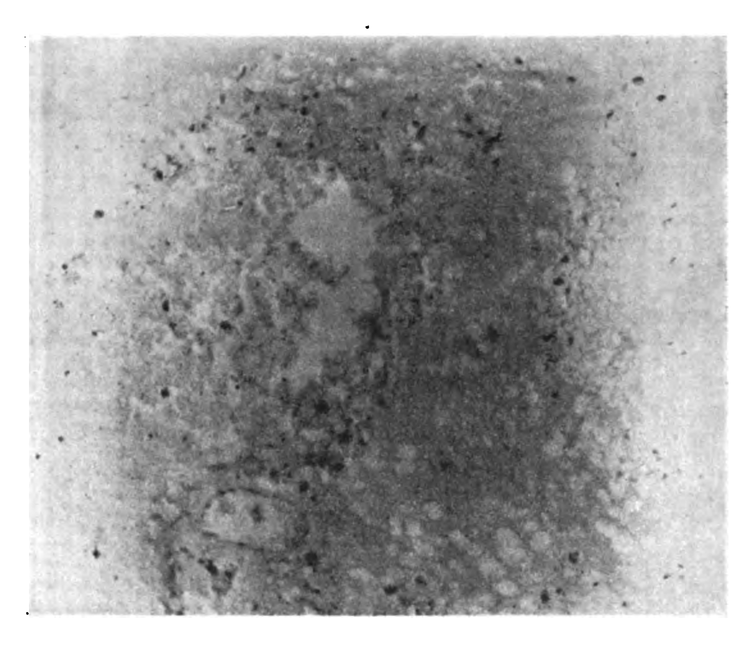


Abb. 1. Toxoplasmenenzephalitis. Perivaskulär lokalisierte, plasmatische Insudation im Hirngewebe (HE-Färbung).

senkrecht zur Hirnoberfläche angeordnete Verfärbungen der oberen Rindenschichten neben kleinsten Erweichungsherden auf. Wesentlich ausgedehntere bandartige gelbliche Herde verlaufen horizontal in den unteren Rindenschichten bzw. an der Rinden-Mark-Grenze, die oft symmetrisch in beiden Hemisphären und vorwiegend im Parietalhirn zu finden sind. Außerdem sind einzelne gelbliche Fleckchen im Bereich der ventrikelnahen Stammganglien nachweisbar.

Pathohistologie: Bei den Hydrocephali findet sich eine mehr oder weniger ausgeprägte, meist umschriebene, serös-zellige Infiltration der Meningen mit fibroplastischer Komponente. In der Cortex, noch stärker ausgeprägt im Bereich der periventrikulären Gewebsabschnitte, sind zahlreiche kleine, knötchenförmige zum Teil konfluierte Proliferate, überwiegend aus Glia bestehend, zu erkennen. Extravasate in den weiten Virchow-Robinschen Räumen sind häufig. Das Ependym weist eine stärkere granuläre Verdickung auf. Einzelne Gefäßquerschnitte in den periventrikulären Gewebsabschnitten zeigen fibrinoide Thromben. Im Nissl-Bild sind disseminiert auftretende, chronische Degenerationsformen zu erkennen. Einzelne Ganglienzellen im Bereich der Stammganglien sind angefüllt von bläulichen Partikelchen (HE-Färbung), die sich dem Kalknachweis gegenüber negativ verhalten. Größenordnungsmäßig sind die Partikelchen überwiegend größer als Toxoplasmen. An der Leptomeninx ließen sich in einem Fall sogenannte Pseudozysten (Terminalkolonien) nachweisen, deren größte, mit Toxoplasmen prall angefüllte, etwa 35 μ Durchmesser besaß.

Der vierte Fall fällt durch starke Hyperämie, Erythrostase und Erythrodiapedese der pialen Gefäße auf. In der Umgebung groß- und kleinkalibriger Gefäße, besonders reichlich im Bereich der Windungstäler, liegt geronnenes Plasma. In der Cortex imponieren keil- und kommaförmige Herdformationen in Anlehnung an die aus der Meninx einstrahlenden Gefäße, die sich vorwiegend aus progressiver- und Mikroglia zusammensetzen. Einzelne kortikale Gefäße sind von einem breiten, das Hirngewebe durchsetzenden, offenbar dickflüssigen Plasmamantel umgeben. Um andere Gefäße ist das Plasma geronnen und liegt wie eine starre Muffe der Gefäßwand an. Stellenweise konfluiert das Plasma mit dem benachbarter Gefäßabschnitte. So resultieren in den oberen kortikalen Schichten mehr flächenhafte, in den unteren mehr längliche Plasmaansammlungen. Einzelne geronnene Plasmamassen färben sich im HE-Bild bereits blau an und geben mit Spezialkalknachweismethoden nach Erös und Kossa positive Reaktionen. Im Bereich und in der näheren und weiteren Umgebung solcher gerinnenden Plasmaanreicherungen lassen sich Gewebsuntergänge aller Stadien bis zur zystischen Erweichung nachweisen. Zum kleineren Teil werden diese bereits von einer demarkierenden gliös-mesenchymalen Zellproliferation umstellt. An einzelnen von Plasma umgebenen Gefäßabschnitten lassen sich desmolytische Vorgänge erkennen, in deren Bereich jeweils auch Blutungen stattgefunden haben. Im Übergangsgebiet Rinde—Mark haben einzelne Herdformationen ausgesprochenen bandartigen Charakter. Ähnliche, jedoch kleinere Herde sind ebenfalls im Bereich der periventrikulären Gewebsschichten anzutreffen. Im Markgebiet finden sich gelegentlich kleine, die Virchow-Robinschen Räume kaum überschreitende Extravasate mit wenig ausgedehnter perivasaler Zellulation. Toxoplasmen sind in diesem Fall nicht nachzuweisen gewesen.

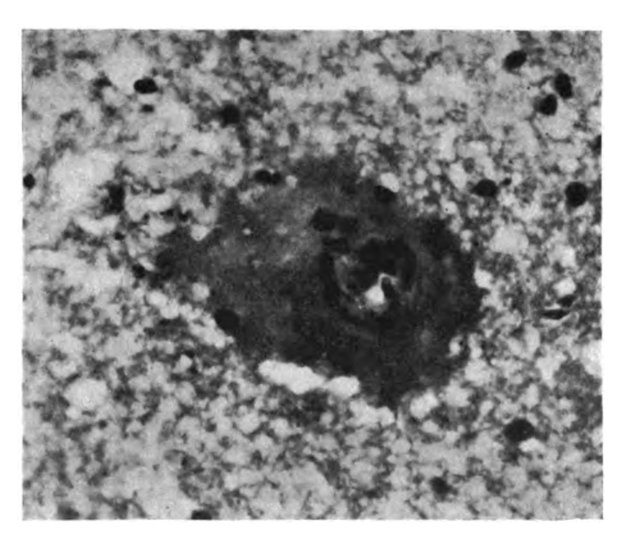


Abb. 2. Toxoplasmenenzephalitis. Perivaskuläre „Plasmamuffe". (Kondensation des Plasma kurz nach dem Austreten aus dem Gefäß. — HE-Färbung.)

Aus den erhobenen histologischen Befunden lassen sich in Übereinstimmung mit den von anderen Autoren gemachten Erfahrungen zwei grundsätzliche Verlaufsformen der TE gegeneinander abgrenzen: eine akut-nekrotisierende Form mit „Bandherden" und Kalk von einer mehr chronischen proliferierend-granulierenden Form mit Pseudozysten, Glia- und Rundzellinfiltraten sowie einer Ependymitis granularis; die typischen „Bandherde" und Kalkablagerungen fehlen der chronischen Form.

Bei dem Versuch, die pathogenetischen Vorgänge bei der akut-nekrotisierenden Form zu analysieren, ergibt sich als erste nachweisbare Veränderung im Hirngewebe ein offenbar schwerer toxischer, nicht selten bis zur Desmolyse führender Wandschaden kapillarer und kleinkalibriger Gefäße, der die Grundlage für die Entstehung kugel- und muffenförmiger Plasmorrhagien um die Gefäße herum bildet (Abb. 1). Diese gelegentlich auch von Erythrozyten durchsetzten disseminierten Insudationsherde können durch Zusammenfließen bandförmigen, gelegentlich mehr flächigen Charakter annehmen.

In welchem Ausmaß das vor sich geht, ist nach unseren Beobachtungen offenbar abhängig von dem Zeitpunkt einer eigenartigen Kondensierung des plasmatischen Substrates, die einem Gerinnungsprozeß, zumindest aber einem Gelierungsvorgange

nahezustehen scheint und eine auffällige homogene Verdichtung zustande kommen läßt, wobei auch vakuoloide, mit eiweißärmerer Flüssigkeit gefüllte Lücken (Abb. 1) übrigbleiben können (Retraktionsfolge). Erfolgt die Gelierung des Plasma kurz nach der Insudation, so resultiert eine scharf begrenzte homogene Muffe um das Gefäß herum (Abb. 2), kommt sie dagegen erst in einem späteren Zeitpunkt zustande, so besteht die Möglichkeit eines vorherigen Zusammenfließens der Plasmaseen. Weiterhin lassen sich Zwischenphasen dieser beiden korrespondierenden Prozesse — der Insudation und der Kondensation — morphologisch leicht nachweisen. Im Bereich der Plasmakondensierung erlischt auf Grund des dystrophischen und sauerstoffarmen Milieus das Zelleben. Es resultieren alle Stufen der Regression bis zur völligen Nekrose. Im weiteren Geschehen zeigen sowohl die nekrotischen Herde als auch die verfestigten Plasmamassen eine hervorragende Tendenz zur Verkalkung (Abb. 3). Auch nicht bzw. inkomplett mineralisierte Bänder und Schollen besitzen eine erhebliche Basophilie, die eine besondere Zusammensetzung des plasmatischen

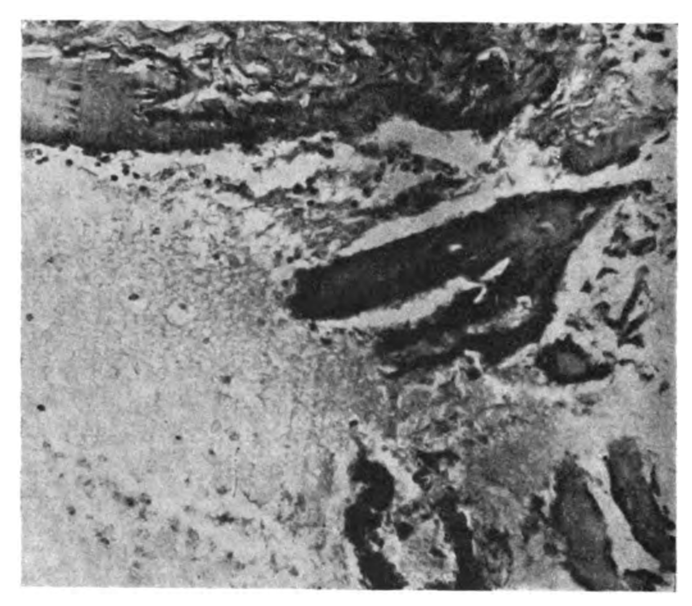


Abb. 3. Toxoplasmenenzephalitis. Verfestigte Plasmamassen im Hirngewebe. (HE-Färbung.)

Substrates nahelegt („Pseudokalk"). Kalklager und Nekrosen werden bald durch einen Resorptionssaum von gliösen (in Gefäßnähe von mesenchymalen) Zellelementen demarkiert.

Wir dürfen aus diesen Beobachtungen folgern, daß offenbar die Quantität der serösen Entzündungskomponente bzw. das Ausmaß der erhöhten Kapillarpermeabilität und damit des Kapillarreizes für die Morphogenese der akuten Form von wesentlicher Bedeutung ist. Das Konfluieren primär disseminierter Insudationsherde wird allgemein um so leichter möglich sein, je länger die seröse Reizphase andauert bzw. je später eine Gelierung bzw. Kondensierung des serösen bzw. plasmatischen Substrates erfolgt.

Bei der chronischen Verlaufsform der TE haben die reaktiven Vorgänge einen wesentlich milderen und trägeren Charakter, der mit dem geringeren Umfang des Parenchymschadens und der entsprechenden gliös-mesenchymalen Resorption und Reparation in Beziehung steht.

Die akute Form darf als eine markante Variante der mannigfaltigen Enzephalitiden gelten, die selbst in Fällen, in denen keine klinischen, bakteriologischen und serologischen Untersuchungen stattgefunden haben, einen Anhalt zur Differenzierung auf Grund des pathomorphologischen Befundes bietet.

Die aus den Untersuchungen abgeleiteten Anschauungen stehen in gutem Einklang mit den allgemein-pathologischen Kenntnissen. Wir wissen von der entzündlich wie auch von der nichtentzündlich bedingten Steigerung der Gewebsdurchflutung (Insudation),

daß die Reizbeantwortung des betroffenen Gewebes je nach dem Aggregatzustand des Insudates in zwei unterschiedlichen Richtungen erfolgen kann. Bleibt das Insudat flüssig, d. h. bleibt eine Stoffströmung erhalten, so sind prinzipielle Voraussetzungen für Zell- und Faserwucherungsvorgänge gegeben. Dieser Reaktionskomplex läßt sich als serös-granulierend-sklerosierender Prozeß kennzeichnen. Kondensiert bzw. gerinnt dagegen das Insudat, so erlischt das Gewebsleben, womit die Möglichkeit für die Ablagerung von Lipoiden und Mineralstoffen (insbesondere von Kalk) im Bereich der entstehenden Gewebsuntergänge gegeben ist: serös-regressiv-alterativer Prozeß.

Es ist anzunehmen, daß der Unterschiedlichkeit der Reaktionsabläufe bei der TE eine verschiedene Gewebskonstellation zugrunde liegt, die sich z. B. aus der unterschiedlichen prä- bzw. postnatalen immunbiologischen Situation ergeben könnte. Diese dürfte jedoch kaum den alleinigen Faktor darstellen, wie einzelne Autoren annehmen, die zugleich aus dem Nachweis von Kalklagern im Hirngewebe auf eine pränatale Infektion schließen. Einzelne in dieser Hinsicht verwertbare Veröffentlichungen sowie ein Fall unserer Untersuchungsreihe zeigen vielmehr, daß Kalklager auch bei postnatal stattgehabter Infektion vorliegen können. Das Hirn eines 5 Monate alten bis zu diesem Zeitpunkt gesunden weiblichen Säuglings des eigenen Beobachtungsgutes, der ganz akut an einer Toxoplasmose erkrankte, zeigte die typischen Veränderungen einer akut nekrotisierenden TE mit ausgedehnten zum Teil symmetrischen Kalkablagerungen.

Der Umstand, daß sich die enzephalitischen Vorgänge überwiegend im Grau des Hirnes abspielen, wird im allgemeinen mit einer besonderen Tropie des an sich schon als neurotrop geltenden Erregers zum Grau in Zusammenhang gebracht. Darüber hinaus sind wir auf Grund von Hirnuntersuchungen bei verschiedenen Formen von Bakteriämie zu der Auffassung gelangt, daß eine Diapedese von Bakterien im Bereich der liquor-produzierenden Gefäßabschnitte besonders frühzeitig und im größeren Außmaße erfolgt als im Bereich der übrigen Gefäßsystems. Sie bewirkt eine verhältnismäßig rasche Anreicherung von Erregern (und Toxinen) im Liquor und damit auch in den die Liquorräume umgebenden Gewebsabschnitten (Rinde und periventrikulären Raum), die in solchen Phasen zumeist reichlicher als sonst von Liquor durchströmt werden, wobei eine toxisch bedingte Permeabilitätssteigerung der Liquorgewebsschrankte eine Rolle spielt. Wir haben diese Verhältnisse bei der Listerienenzephalitis, bei der die Erregerdarstellung leicht und anschaulich gelingt, eingehend dargestellt und auch spezifisch-allergische Vorgänge in den liquornahen Gewebsabschnitten nachzuweisen versucht, deren strenge Lokalisation ebenfalls auf die frühzeitige Erreger- und Toxinbesiedelung dieser Hirnabschnitte hinweist. Auch der relativ häufig gelingende Nachweis von Toxoplasmen in Retinapräparaten bzw. von klinisch erfaßbaren Augenhintergrundveränderungen kann erklärt werden mit der von uns geltend gemachten, bevorzugt stattfindenden Erregerdiapedese im Bereich der pialen und der Plexusgefäße. Denn grundsätzlich entspricht die Chlorioides ontogenetisch und funktionell der Pia mater und die Processus ciliares dem Plexus chorioidei des Gehirnes.

Für die Form der charakteristischen Herde der akuten TE dürften die von Ule, Schorn und Klein überzeugend dargestellten Gefäßverhältnisse der entsprechenden Hirnabschnitte eine nicht unwesentliche Rolle spielen.

Zusammenfassung.

Die unterschiedliche Morphologie der Toxoplasmenenzephalitis wird zu pathogenetischen Grundvorgängen in Beziehung gesetzt, die im Einzelnen dargestellt werden.

Die Ergebnisse haben allgemeine Bedeutung für entzündliche bzw. dysharische Vorgänge am Hirngefäßsystem.

Literatur.

Callahan, Russell and **Smith,** Medicine **25,** 343 (1946). — **Frenkel, J. K.,** J. Am. med. Ass. **140,** 369 (1949). — **Hellbrügge, Th.,** Dtsch. med. Wschr. **74,** 385 (1949). — **Koch, Schorn** u. **Uhle,** Dtsch. Z. Nervenheilk. **166,** 315 (1951). — **Mayer, J. B.,** Ärztl. Wschr. **4,** 3/4 (1949). — **Piekarski** u. **Törne,** Klin. Wschr. **28** (1950). — **Schöps, J.,** Dtsch. med. Wschr. **1951,** 123. — **Simon, H.,** Zbl. Path. **1953.**

Nachdruck verboten.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Greifswald.
Professor Dr. med. habil. A. Bienengräber.)

Zur Pathogenese der Glomerulosklerose bei Diabetikern.

Von **U. Hagemann.**

Mit 6 Abbildungen im Text.

Der eigentümliche, disseminierte Hyalinisierungsprozeß im Bereich der Nierenglomeruli, der nach jahrelangem Bestehen eines Diabetes mellitus in einem relativ niedrigen Prozentsatz der Fälle zur Entwicklung gelangt, bereitet der pathogenetischen Deutung erhebliche Schwierigkeiten. Somit rechtfertigt sich die Bearbeitung des eigenen Beobachtungsgutes, zumal der Nachweis feinerer Veränderungen am Nephron und Interstitium sowie am Gefäßsystem für die Histio- und Pathogenese des Nierenprozesses von Bedeutung sein dürften.

Aus dem Greifswalder Sektionsgut konnten die Nieren von 91 Diabetikern jenseits des 20. Lebensjahres (40 Männer, 51 Frauen) untersucht werden, wobei sich 15 (= 16,5 %) Glomerulosklerosen (Gl.Skl.) ermitteln ließen.

Kimmelstiel, der zusammen mit Wilson als erster vom pathologisch-anatomischen Standpunkt über die Gl.Skl. berichtet hat, beobachtete bei 1500 Sektionen 12 Gl.Skl. Allen wies histologisch bei 105 über 40 Jahre alten Diabetikern in 35 Fällen eine Gl.Skl. nach. Fahr glaubte dagegen nicht an derartig hohe Erkrankungszahlen. Die eigenen Beobachtungen zeigten (wie die von Bell) eine bemerkenswerte Häufung der Erkrankung in den Jahren 1939—1941. Demgegenüber konnten wir im Zeitraum von 1944 bis 1950 unter den 58 über 40 Jahre alten Diabetikern des laufenden Sektionsgutes nur einen Fall von Gl.Skl. beobachten.

Von Bedeutung erscheint, daß die Gl.Skl. auch unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus beobachtet worden ist (Kimmelstiel). Th. Fahr fand in einem Viertel seiner Fälle Stoffwechselgesunde. Weiterhin ist der Nachweis einer gichtischen Gl.Skl. durch Koller und Zollinger beachtenswert sowie die Beobachtung des Letzteren, daß ähnliche Nierenveränderungen nach chronischer parenteraler Zufuhr artfremder Eiweißstoffe beim Kaninchen auftreten.

Das Untersuchungsgut.

Die klinischen Unterlagen[1]) ergeben, daß bei unseren 15 Fällen von Gl.Skl. ein chronischer, mindestens 3 Jahre klinisch erfaßter Diabetes mellitus vorlag.

Die pathologisch-anatomischen Feststellungen ergaben als übereinstimmenden Befund mehr oder weniger ausgedehnte, vorwiegend chronische Gewebszerfallsherde: fünfmal in Form einer Gangrän, zweimal in Form von Furunkulose; aszendierende und abszedierende Pyelonephritiden wurden in fünf Fällen ermittelt; je einmal lag vor eine kavernöse Lungentuberkulose, eine zirrhogene Hepatitis, eine Endokarditis bzw. eine chronische Thrombophlebitis. In allen Fällen konnte eine Arteriosklerose nachgewiesen werden, die bei neun Patienten relativ stark ausgebildet war.

Histologische Untersuchung.

Die Glomeruli weisen neben der für die Gl.Skl. charakteristischen Hyalinisierung von Kapillarstrecken und Bezirken des Mesoangium weitere Abweichungen auf, die für die Pathogenese des Leidens bedeutungsvoll erscheinen.

---

1) Für die Möglichkeit der Einsichtnahme in die Krankenblätter spreche ich dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik, Herrn Prof. Dr. Katsch, und dem damaligen Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik, Herrn Prof. Dr. W. Felix, meinen ergebensten Dank aus.



Die Glomeruluskapillaren. Glomeruli, bei denen lediglich einzelne Kapillarstrecken eine zarte Wandhyalinose aufweisen, erscheinen vergrößert und lassen eine Durchtränkung des interkapillären Gerüstwerkes erkennen, das zugleich einzelne große eiweißreiche Zwischenzellen enthalten kann. Die meisten der relativ großen Endothel- und Perithelzellen besitzen helles, kaum angefärbtes Protoplasma, während die übrigen teils körniges, teils homogenes eosinophiles Protoplasma neben Kernverdichtung (besonders in der Nähe von hyalinen Ablagerungen) aufweisen. Vor allem in unveränderten Kapillarstrecken sind gelegentlich hyaline Thromben bzw. geliertes hyperchromatisches Plasma erkennbar. Im Silberbild, das uns besonders aufschlußreich erschien, kennzeichnen sich die Endothel- und Perithelzellen durch sehr schwache Imprägnierung des Protoplasma gegenüber der intensiven Anfärbung des Protoplasma der Zellen in der unmittelbaren Nähe vorliegender Hyalinisierungen (Abb. 1).

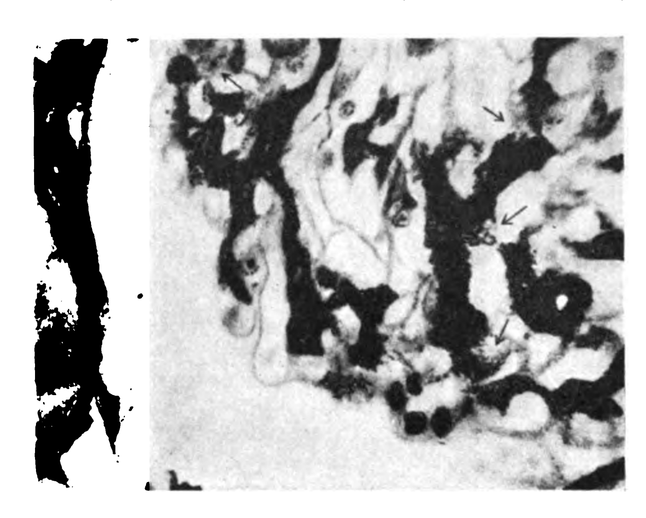


Abb. 1. Sektor eines Glomerulus mit partieller Hyalinose des Mesoangium. (↗) mit argyrophilen Körnchen gefüllte Zellen, die den hyalinen Ablagerungen anliegen. Silberfaserfärbung nach Pap.

In der Bowmanschen Kapsel findet sich nicht selten eine eiweißreiche Flüssigkeit eosinophilen oder leicht basophilen Charakters. Im Silberpräparat erscheinen diese Substanzen als zart-graue Schleier, die von feinsten, gelegentlich auch gröberen schwarzen Körnchen durchsetzt sind. Die Kapselgrundmembran weist entweder eine allgemeine oder umschriebene hyaline Verquellung auf. Das Kapselepithel ist in den meisten Fällen geschwollen und verhält sich schwach argyrophil. Mit Zunahme der Kapselhyalinose pflegen diese Zellen oft abzuschilfern. Der Vorgang vollzieht sich teils unter Blähung der Zellen, teils unter Vakuolenbildung; abgeschilferte Zellen runden sich ab, ihr Kern wird pyknotisch, das Protoplasma eosinophil. Als Kapselauskleidung verbleiben allein die flachen bindegewebigen Belegzellen mit ihren spindelartigen Kernanschnitten.

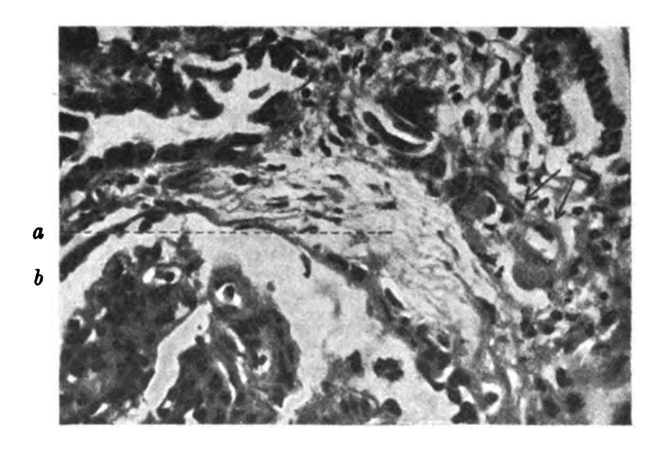


Abb. 2. Fortschreitende Kapselfibrose. Erläuterungen im Text. Hämatoxilin-Eosin-Färbung.

Die parakapsulären Kapillaren erweisen sich nur schwach hyalinisiert. Eine quantitative Beziehung zwischen kapsulärem und kapillärem Hyalin ist nicht überzeugend; beide Prozesse finden sich auch unabhängig voneinander. Besonders auffällig sind dyshorische Veränderungen an den hyalinfreien parakapsulären Kapillaren, die in Form seröser Durchtränkungen des parakapsulären Gewebes in Erscheinung treten. Länger bestehende dyshorische Vorgänge lassen sich in Abb. 2 verdeutlichen: hier finden sich die Querschnitte kapselnaher Kapillaren (↗) mit mehr oder weniger vorgeschrittener Wandhyalinose; ferner besteht eine seröse Durchtränkung des parakapillären Gewebes (*a*) mit feiner zum Teil azellulärer Faserneubildung und zarter Hyalinose des Kapselgrundhäutchens bei *b*. Ein fortgeschrittenes Stadium der kapsulären und parakapsulären Sklerosierung gibt Abb. 3 (linker Glomerulus) wieder, während der rechte Glomerulus ähnliche Veränderungen lediglich im Gebiet zweier viszeroparietaler Synechien aufweist. Die zumeist zirkuläre Kapselfibrose kann zur totalen Verödung des Glomerulus führen, wobei eine sekundäre Hyalinose besonders der kapsulären Fasern erfolgen kann. Ist dagegen der

glomeruläre Hyalinisierungsprozeß sehr ausgedehnt, so beschränkt sich die Fibrose auf eine mehr oder weniger dicke Umhüllung der hyalinen Glomerulusteile.

Das Interstitium. Im Zwischengewebe der Niere lassen sich manchmal schollige und balkenförmige hyaline Ablagerungen nachweisen, die gelegentlich herdförmig angereichert auftreten (Abb. 4). Es finden sich weiterhin sowohl um unveränderte als auch um hyaline Gefäßchen herdförmige Ansammlungen von Lympho-, Plasmo- und Histiozyten, wie sie auch bei Amyloidose, Bence-Jones-Nephrose sowie nach chronischer intravenöser Zufuhr von Fremdserum in der Kaninchenniere (Zollinger) nachgewiesen worden sind. Daneben konnten wir gelegentlich auch perivaskuläre Durchtränkungen des Gewebes mit Faserbildung (wie am Glomerulus der Abb. 2) ohne sichtbaren Wandschaden des Gefäßes erkennen.

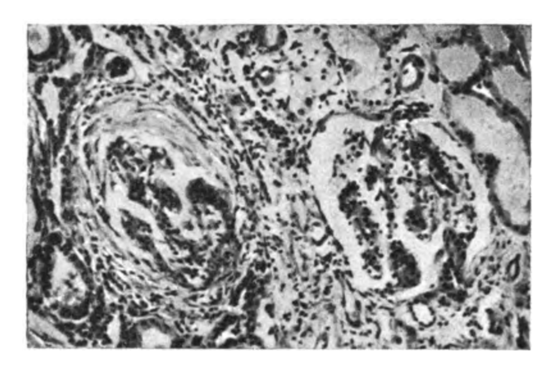


Abb. 3. Kapselsklerose bei Glomerulosklerose. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

In den Lichtungen der Harnkanälchen können ähnliche Eiweißniederschläge wie im Bowmanschen Kapselraum sowie auch hyaline Zylinder vorhanden sein. Letztere weisen im Silberbild eine zwei- oder dreifache konzentrische Schichtung auf, wobei die Schichten nach dem Zentrum hin an Dichte und Granulierung zunehmen. Im HE-Präparat lassen die tubulären Epithelien feinkörniges Protoplasma erkennen, das zumeist nach den Schaltstücken zu an Dichte abnimmt. Die tubuläre Grenzmembran kann vor allem in vorgeschrittenen Fällen mehr oder weniger stark hyalin verdickt sein. Die paratubulären Kapillaren sind nur geringgradig hyalinisiert. Das Silberbild ergibt überwiegend ein blasses feinstkörniges Protoplasma der tubulären Epithelien und nahezu ungefärbte Kerne. Daneben finden sich jedoch streckenweise in den Hauptstücken tropfige Protoplasmaumbildungen (Abb. 5), die bei anderen Färbungen nicht mit der gleichen Deutlichkeit zu differenzieren sind. Ferner erkennt man eine feinstkörnige supranukleäre Silberimprägnation. Die Kerne sind zumeist ungefärbt (↑); nur drei Kerne des dargestellten Querschnittes sind stark imprägniert. Die Veränderungen dürften verschiedene Grade der Zell- und Kernstoffwechselstörung darstellen.

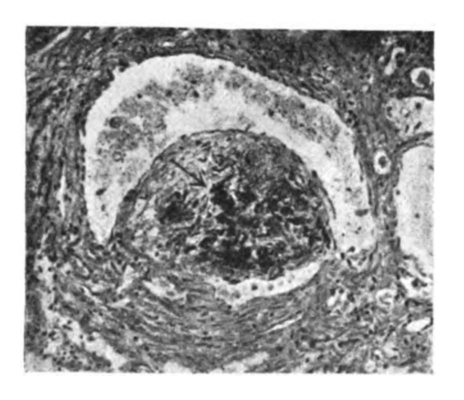


Abb. 4. Interstitielles Hyalin (↑). Azan-Färbung.

Das Gefäßsystem der Niere ist unterschiedlich verändert. Die Gl.Skl. kann isoliert vorliegen, doch können noch zusätzlich die Vasa afferentia, die Arteriolen und das übrige Gefäßsystem grundsätzlich entsprechend alteriert sein. Der Hyalinisierungsvorgang läßt sich besonders an den Verhältnissen der größeren Gefäße rekonstruieren: manche weisen lediglich geschwollene, oft eosinophile Endothelien mit wechselnd starker Proliferation auf, welche möglicherweise die anflutenden Stoffe vom Einfluten in die tieferen Wandschichten zurückhält. Nicht selten erkennt man jedoch eine hochgradige Durchtränkung der Intima und Media (Abb. 6) und zugleich eine mehr oder weniger starke umschriebene, später auch zirkuläre Ablagerung von Hyalin in den gleichen Gefäßschichten. Mit Zunahme der Hyalinose verkümmern die Endothelien.

Zur Pathogenese der Glomerulosklerose.

Die Einflutung von Eiweißstoffen in das glomeruläre Mesoangium ist keineswegs grundsätzlich von Kapillarwandstörungen abhängig, da bereits mit dem regulären Persudationsstrom niedrigmolekulare Eiweißkörper bis zum kritischen Molekulargewicht von etwa 70000 die Glomeruluskapillaren zu permeieren und als gewebsfremde Eiweißkörper (Hämoglobin, Bence-Jones-Körper u. a.) die Grundlage für Eiweißanreicherungen darzustellen vermögen. Im besonderen Maße spielen jedoch sowohl renal wie extrarenal ausgelöste Steigerungen der Kapillarpermeabilität eine entscheidende Rolle, wodurch auch großmolekulare Eiweißkörper in das Zwischengewebe gelangen. Die gleichen Erwägungen gelten grundsätzlich auch für die parakapsulären und paratubulären Kapillaren

Die Herkunft der Eiweißkörper ist verschieden gedeutet worden. Knick hat für den Diabetiker eine dysproteinämische, endokrin bedingte Plasmakonstitution angenommen. Die Auffassung Zollingers, daß neben der veränderten Stoffwechsellage des Diabetikers eine allgemeine Membranschädigung vorliege, die durch infektiös-toxische Noxen noch verstärkt werden kann, steht im Einklang mit der Tatsache, daß wir in unserem Material mannigfache toxisch wirksame Gewebszerfallsherde ermitteln konnten. Teilt man die Ansicht der Kliniker, daß bei der diabetischen Stoffwechsellage die zelluläre Abwehrleistung des Organismus gestört ist (Kestermann, Vogt, Horster u. a.), so liegt es nahe, eine Erschwerung der Eliminierung der in den Zerfallsherden freiwerdenden Eiweißkörper zu erwarten. Daß diese abbaubedürftigen Stoffe systematisiert nach Art der Amyloidose im Körper präzipitiert werden können, ist bei der Gl.Skl. bisher nicht nachweisbar gewesen; man könnte allenfalls die Möglichkeit diskutieren, daß dem glomerulären System eine solche Aufgabe elektiv zufalle.

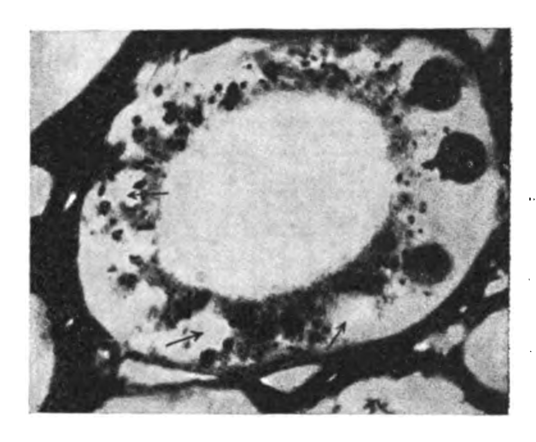


Abb. 5. Hauptstück der Niere im Querschnitt. Silberfärbung nach Pap (Ölimmersion).

Ganz allgemein stellt das sogenannte Hyalin bekanntlich weder einen einheitlichen Eiweißkörper dar, noch entstammen die hyalinierten Stoffe übereinstimmenden Mutterstoffen. So kann aus Eiweißniederschlägen verschiedenster Natur in den Gewebssäften interstitielles Hyalin hervorgehen. Ferner existiert zelluläres Hyalin (Russelsche Körperchen, Tropfen azervierte und kristalline Gebilde) in epithelialen und mesenchymalen Zellen. Schließlich resultiert paraplasmatisches Hyalin bei entsprechender Umwandlung besonders der kollagenen und argyrophilen Fasergewebe. Bei völligem Schwund der Gewebsstrukturen im Verlauf der genannten Hyalinisierungsprozesse kann von dystrophischem Hyalin (hyaliner Nekrose) gesprochen werden. Grundsätzlich ist mit diesen verschiedenen Hyalinen auch bei entsprechenden Veränderungen im Glomerulus zu rechnen.

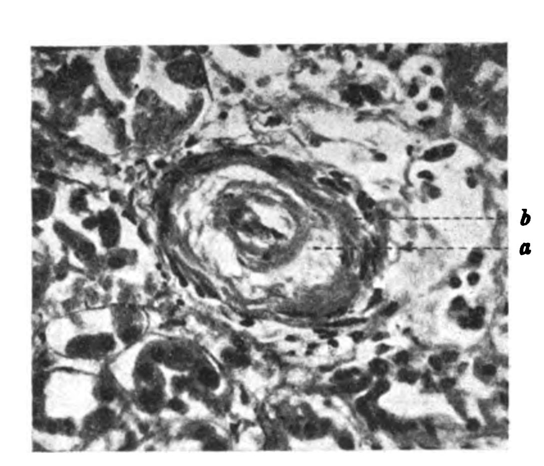


Abb. 6. Kleine Arterie der Niere: *a* serös aufgelockerte Intima, *b* mediales Hyalin. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

Der Entstehung der hyalinen Glomerulose ist wohl am häufigsten ein Einfluten bzw. eine Resorption hyalinogener Stoffe aus dem Blut in die kapillaren Uferzellen des Glomerulus zugrunde zu legen. Unter bestimmten Bedingungen werden die (vermutlich in den Endothelzellen veränderten) Stoffe an die Grundsubstanz des kapillaren Grundhäutchens weitergegeben und dort als Hyalin sichtbar, oder sie treten unter besonderen Voraussetzungen (z. B. beim Diabetes mellitus) nach Durchtränkung des glomerulären Gerüstes am Silbernetz des Mesoangium in Erscheinung. Der letztere Vorgang erinnert an das Bildungsgeschehen osteoider Substanzen, wobei im interkapillären Retikulum vorhandene Eiweißstoffe eine ähnliche Kondensierung erfahren.

Eine andere Möglichkeit für die im Glomerulusendothel aufgenommenen Eiweißstoffe besteht in ihrer Ausscheidung in den Kapselraum.

Es existieren offenbar verschiedene Ausdrucksformen der Hyalinose im Bereich des glomerulären Systems: a) im intra- und paraglomerulären Kapillar-

blut: Mutterstoffe des Hyalins (Gelierung, Niederschläge, hyaline Thromben); b) in seinen Zellen: prähyaline Proteine; c) an seinem Silberfasersystem: Hyaline; d) im Kapselharn: Mutterstoffe des Hyalins, Prähyaline, Hyalin (möglicherweise auch gelöstes Hyalin). Mithin ergibt sich, daß quantitative, qualitative und zeitlich verschiedene Varianten der analysierten Vorgänge eine Fülle von „Formen“ der glomerulären Hyalinose erwarten lassen.

Pathogenetisch dürfte demnach der hyalinen Glomerulose eine Proteindiapedese zugrunde liegen, wobei es sich sowohl um Euproteine als auch um Dys- (Hetero-) Proteine endogener oder exogener Herkunft handeln kann. Ihre Permeierung kann euhorisch (bei niedrigem Molekulargewicht) oder dyshorisch (hypoxämisch, toxisch) bedingt sein. Die in oder an den Strukturelementen zur Anreicherung kommenden Eiweißkörper können Verbindungen mit gewebseigenen Eiweißkörpern (und anderen Stoffen) eingehen.

Außer der Einlagerung von Eiweißsubstanzen ist theoretisch auch die alleinige Quellung der gewebseigenen Eiweißstoffe nach Einflutung von Wasser (Phanerose) in Betracht zu ziehen, die Hueck für das Arteriolenhyalin angenommen hat und bekanntlich auch für gewisse Formen der parenchymatösen Degeneration Bedeutung besitzt (Terbrüggen).

Bei der Gl.Skl. erscheint nach unseren Untersuchungen eine erhöhte Durchlässigkeit des Gefäßwandufers der Niere im Vordergrund zu stehen. Die erhöhte Persudation vermag sich sowohl auf die Gefäßwände wie auf das Mesoangium bzw. das Interstitium und auf die kapsulären und tubulären Grenzmembranen auszuwirken. Es bleibt dahingestellt, die Vorgänge als seröse Entzündung aufzufassen. Andererseits kann die Hyalinisierung auch immunbiologisch gedeutet werden; die im Körper nachgewiesenen Gewebszerfallsherde könnten die Antigenquelle bilden. Doch liegen die Verhältnisse offenbar verwickelter, denn in der Hälfte unserer Diabetesfälle ohne Gl.Skl. fanden sich ebenfalls Gewebszerfallsprozesse. Bei den Fällen mit Hypertonie ist das Moment der erhöhten Persudation in das Mesoangium bzw. Interstitium als Grundlage einer erhöhten Eiweißanflutung zu berücksichtigen. Sicherlich sind die Veränderungen auch von zeitlichen Faktoren (Dauer des dyshorischen Zustandes, Passagegeschwindigkeit der Eiweißkörper u. a.) abhängig. Ferner kommt die bei diabetischer und gichtischer Gl.Skl. oft vorliegende Hypalbuminämie als Faktor einer veränderten Permeabilitätslage besonders für den Glomerulus in Betracht. Weiterhin ist die Azidose des Diabetikers als ursächliches Moment für die Hyalinose erörtert worden, wobei Zollinger annimmt, daß die Säuren im Glomerulus hyalin- bzw. fibrinoidliefernde Verbindungen mit Eiweißkörpern eingehen.

Mit dem Fortschreiten der Gl.Skl. und der Veränderungen am übrigen Gefäßsystem der Nieren resultieren sekundäre Durchblutungsstörungen, welche die Dyshorie durch chronische Hypoxämie ihrerseits unterhalten bzw. verstärken dürften.

Bei der Morphogenese der Hyalinose im Glomerulus scheinen die bei Silberimprägnation grobkörnigen Kapillarwand- und Mesoangiumzellen (Abb. 1), die unmittelbar mit den abgelagerten hyalinen Massen in Kontakt stehen, von Bedeutung zu sein. Hier haben anscheinend die hyalinogenen Stoffe, welche in den blutbenetzten (hellen bzw. hellgrauen) Zellen morphologisch nicht einheitlich erfaßbar sind, eine Kondensierung erfahren, bei deren Zunahme die Zellstrukturen verdämmern und die Koazervate sich als Vollhyalin den bereits bestehenden Ablagerungen beifügen. Ob diese Vorstellung auch für die grobtropfig veränderten Tubuluszellen (Abb. 5) zutrifft, muß offenbleiben, da mit der eigenartigen Protoplasma-Alteration keineswegs eine nachweisbare Hyalinose der tubulären Grundmembran verbunden ist. Neben der Aufnahme der hyalinogenen Stoffe aus dem Tubuluslumen und ihrer Weitergabe an die Grundmembran sowie eventuell an Elemente des Interstitiums (Brass), muß mit der Möglichkeit der Herkunft dieser tropfig erscheinenden Substanzen aus den paratubulären Kapillaren gerechnet werden, wobei diese Stoffe nach Ansicht von Terbrüggen über diese Form zur Ausscheidung in den Harn gelangen sollen.

Das Schicksal der glomerulären Hyalinose ist ein verschiedenes. Totalhyalinisierte Glomeruli verharren oft in diesem Zustand. Was die Frage des Abbaues hyaliner Substanzen betrifft, so darf angenommen werden, daß glomeruläres Hyalin im

Zentrum fibrös umkapselter Nierenkörperchen zum Abbau gelangt. Das von Herxheimer gefundene, klinisch bedeutungslose Hyalin des Mesoangiums kindlicher Nieren wird z. B. bei älteren Kindern und Erwachsenen nur selten gesehen, woraus auf einen möglichen Abbau geschlossen werden darf. Ebenso ist bei den Brightschen Nierenleiden eine Hyalinolyse grundsätzlich möglich. Auch intrazelluläres tropfiges Hyalin kann aus den Tubuli verschwinden (Terbrüggen, Hein). Bei bestimmten Hyalinen, z. B. beim postmenstruellen Hyalin der Brustdrüse, soll der Abbau in kurzer Zeit erfolgen können (Loeschke). Bei der Gl.Skl. fanden wir hyaline Ballen und Schollen im Zentrum fibrös umgewandelter Glomeruli, die bei weiterer Zunahme der Fibrose als kleine Bruchstücke erscheinen. Die Fibrose geht offenbar im wesentlichen von der Kapsel des Glomerulus und dem parakapsulären Kapillarmesenchym aus, doch kann auch das viszerale Blatt sich frühzeitig dabei beteiligen (Synechien: Abb. 3).

Abschließend darf festgestellt werden, daß Feststellungen über den Häufigkeitswert der Gl.Skl. davon abhängig sein werden, welche morphologische Ausdrucksform des glomerulären Hyalinisierungsprozesses als kennzeichnend zugrunde gelegt wird.

Zusammenfassung.

Die feingewebliche Nierenuntersuchung bei 91 Diabetikern (40 Männer, 51 Frauen) ergab in 15 Fällen (= 16,5%) das Vorliegen einer Glomerulosklerose.

Bei den Glomerulosklerotikern bestanden neben einem chronischen Diabetes mellitus ausgedehnte Zerfallsprozesse im Körper, deren ursächliche Bedeutung untersucht wird.

Der glomeruläre Hyalinisierungsprozeß konnte durch Analysierung bestimmter Zellen mit grobtropfiger Protoplasma-Alteration verdeutlicht werden, wobei das Substrat derselben als Prähyalin aufzufassen ist.

Die gleichen Protoplasmaveränderungen ließen sich in den Tubulusepithelien nachweisen. Ob sie bei der diabetischen Glomerulosklerose als Resultat einer resorptiven oder sekretiven Funktion der Tubuli anzusehen ist, ging aus den morphologischen Befunden nicht hervor.

Chronisch-dyshorische Zustände am Gefäßsystem der Niere, die in besonderem Maße am extraglomerulären Gefäßapparat des Organs evident sind, werden als wesentlich für das Zustandekommen der Hyalinose sowie der serösen Durchtränkung und der (azellulären) Faserbildung im Interstitium und im Glomerulus angesehen.

Eine Abbaumöglichkeit des abgelagerten Hyalins scheint in gewissem Maße zu bestehen.

Zu den abweichenden Angaben über die Häufigkeit der Glomerulosklerose wird Stellung genommen.

Literatur.

Allen, A. C., Arch. of Path. **32** u. **33**. — **Emmrich, P.,** Dtsch. Arch. klin. Med. **196,** 116 (1949). — **Fahr, Th.,** in: Handb. d. Path. Anat., Bd. VI/1 u. 2. — Ders., Virchows Arch. **248,** 323 (1924). — **Kimmelstiel, P.,** u. **Wilson, C.,** Amer. J. of Path. **12,** 83 (1936). — **Koller, F.,** u. **Zollinger, H. U.,** Schweiz. med. Wschr. **75,** 97 (1945). — **Spühler, O.,** u. **Zollinger, H. U.,** Dtsch. Arch. klin. Med. **190,** 321. — **Terbrüggen, A.,** Zieglers Beitr. **98,** 264 (1936). — Ders., Virchows Arch. **312,** 165 (1944). — Ders., Zbl. Path. **83,** 64 (1945). — **Zollinger, H. U.,** Schweiz. med. Wschr. **24,** 1432, 193 (1943). — Ders., Schweiz. med. Wschr. **75,** 472 (1945). — Ders., Die interstitielle Nephritis, Basel-New York 1943.



(Aus dem Pathologisch-bakteriolog. Institut des Stadtkrankenhauses St. Georg, Leipzig. Leiter: Dr. H. Eck.)

Angioplastische und hämatopoetische Lungengeschwulst.

Von **Hermann Eck.**

Mit 6 Abbildungen im Text.

Die Fortschritte der Thorax- und Lungenchirurgie haben, wie seinerzeit die Ausweitung der operativen Tätigkeit auf das Zentralnervensystem, zu einem vertieften Studium der hiermit auch von klinischer Seite erfaßten Geschwülste geführt. Praxis und Theorie stehen auf diesem Gebiete wie überall in enger Wechselbeziehung. Durch die Erfassung der Lungentumoren von seiten der Chirurgen ist es den Bemühungen der Pathologen gelungen, vor allem in Fragen des Karzinoms zu besseren Einsichten und umfassenderen Erkenntnissen zu kommen. Aber auch die erst seit kurzem genauer bekannten Karzinoide der Bronchien, die eine große klinische Bedeutung haben können, kommen uns öfters zu Gesicht und erheischen von pathologisch-anatomischer Seite eine Beurteilung, wodurch hinwiederum das schwierige Problem der Grenzfälle von Gut- und Bösartigkeit eine Bereicherung erfuhr (Bredt). Die Blutgefäßgeschwulst der Lungen jedoch ist nach wie vor äußerst selten, wenn sie auch bereits häufiger in irgendeiner Form im Schrifttum auftaucht, als dies vor etwa 20 Jahren noch der Fall war.

de Lange und de Vries haben 1922 Lungenangiome bei einem Säugling beschrieben und betonen am Schluß, daß es ihnen nicht gelungen sei, einen ähnlichen Fall in der Literatur zu finden, obgleich Roussy und Laroux das Vorkommen von Angiomen der Lungen erwähnen. Weitere Beobachtungen werden auch 1931 von W. Fischer in seinem Handbuchartikel, der diesen Geschwülsten noch keine volle sechs Zeilen widmet, nicht genannt. Kurz darauf aber konnte Wollstein eine Beobachtung von multiplen kapillären Hämangiomen bei einem 5 Monate alten Mädchen mitteilen, die in allen möglichen Organen, darunter auch in den Lungen, lokalisiert waren, ähnlich 2 Jahre später Rankl bei einem 14 Tage alten weiblichen Säugling. Eßbach (1939) hat zwei hierher gehörige Geschwülste bei älteren Frauen gefunden (Angioretikulome), wovon die eine durch Opitz (1951) veröffentlicht wurde. Im ausländischen Schrifttum, über das wir leider keine hinreichende Übersicht haben, werden noch einige weitere genannt (Hall zit Rankl. Forsee, Mahon und James. Svanberg). Ob auch die von Childress und Adie gesehenen Plasmazelltumoren des Mediastinums und der Lunge, die „zahlreiche Blutgefäße in einem spärlichen retikulären Stroma" enthielten, hierher gehören, wagen wir nicht zu entscheiden, halten es aber nach der eigenen Beobachtung für möglich. Diese letztere hat mindestens eine Eigentümlichkeit, die in den von uns gesichteten Fällen keine Erwähnung findet, nämlich die Blutbildung nach embryonalem Vorbild.

Hämatopoese in Hämangiomen ist zwar nichts Ungewöhnliches, soweit sie in der Leber auftritt, selten jedoch außerhalb dieses Organes, wenn man bedenkt, wie häufig uns diese alltägliche Geschwulst begegnet. In den gut erforschten angiomatösen Kleinhirntumoren (Lindau) erhoben nur Roussy und Oberling, Maspes sowie Panà den Befund von echten myeloiden Elementen und Erythroblasten. Orsòs und Schmidt machen auf hämatopoetische Fähigkeiten bei Hämangiomen anderer Standorte, vor allem

des Nasen-Rachenraumes, aufmerksam, wenngleich diese für den Leser nicht sicher zu beurteilen sind. Auch hat Albrecht den Borstschen Fall von Sarkom des Stirnbeines in Hinsicht auf diese Fähigkeit bezweifelt, weil es sich dort um versprengte Inseln von Knochenmark handeln könne. Er selbst jedoch hat die eindeutige Beobachtung von Blutbildung in einem Hämangioendotheliom der Dura mater und dessen Metastase in der Harnblase gemacht; diese sollte bis dahin (1902) einzigartig in der Pathologie der Tumoren dastehen. Soeben gerade will Stein erstmalig in extrahepatischen Metastasen eines Leberkrebses die Bildung von Blut nachgewiesen haben. Wahrscheinlich handelt es sich jedoch — und

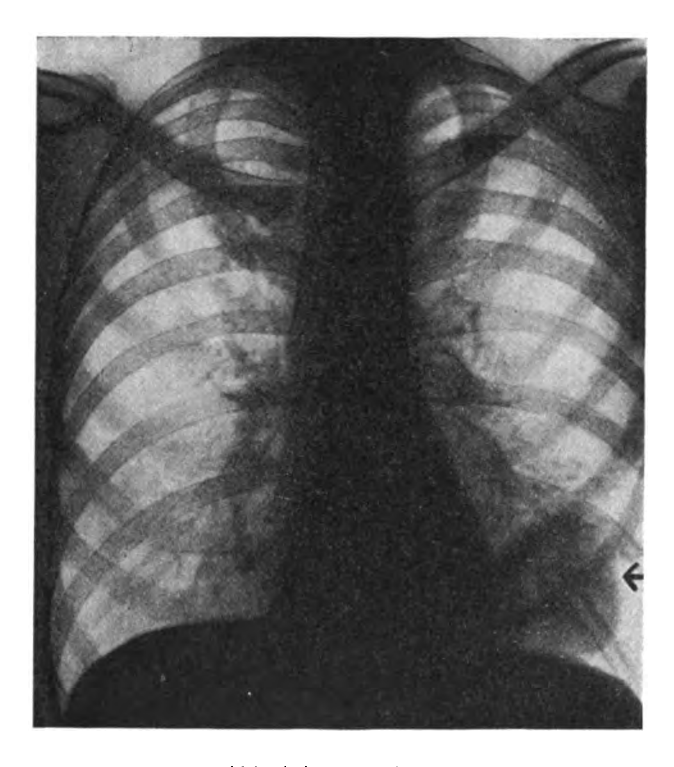


Abb. 1 (Röntgenbild).

hierin liegen auch seine eigenen Bedenken — um eine Blutgefäßgeschwulst (s. Abb. 4, Stein). Ob die Blutbildung in dieser Art von Geschwülsten außerhalb der Leber wirklich so selten ist, wie man bei der Durchsicht des hier unvollständigen Schrifttums den Eindruck gewinnt, bleibe dahingestellt, doch muß es auffallen, daß auf diesen Vorgang kaum einmal hingewiesen wird, auch beim Sitz in Organen mit ausgesprochen hämatopoetischen Potenzen, wie im Mark der Wirbelkörper und der Milz. Dies ist um so bemerkenswerter, als die Gefäßendothelien und die Bildungszellen der roten Blutkörperchen Geschwister sind, d. h. dieselbe Mesenchymzelle zur Mutter haben und im jugendlichen Zustand über sehr vielfältige Fähigkeiten verfügen.

Bei unserer eigenen Beobachtung handelt es sich um einen 45jährigen, von Blutkrankheiten, Miß- und Fehlbildungen freien, vollblütigen Mann, bei dem sich gelegentlich einer Reihenuntersuchung 1½ Jahre vor der Operation (12. Januar 1953, Prof. Mörl) bereits ein runder, sich langsam vergrößernder Schatten im Unterlappen der linken Lunge gezeigt hat, der jetzt unter der Diagnose Tuberkulose (?), Karzinom (?) entfernt wurde (Abb. 1): Gut lufthaltiger Unterlappen, Pleura in größerer Ausdehnung etwas faserig als Zeichen von Verwachsungen, bläulichgräuliche Farbe. Seitlich nahe dem unteren Rande eine pleurabedeckte halbkugelige Vorwölbung von derber Beschaffenheit. Kreisrunder Halbierungsschnitt von 5 cm Durchmesser. Durchweg gräuliche 1—2 mm dicke homogene Kapsel, die nach außen und innen nicht überall scharf abgesetzt ist. Schnittfläche des Knotens selbst buntscheckig, am ehesten mit Hypernephrom

vergleichbar, indem gelbliche, matt glänzende sowie rötliche und blutrote, auch gräuliche Abschnitte ineinander übergehen. Stellenweise bis haselnußgroße Bezirke trockenen käseähnlichen Zerfalls. Ziemlich feste Beschaffenheit „wie formalinfixiertes Gehirn“ (Eßbach). Keine Beziehung zum Bronchialbaum. Das umgebende Lungengewebe ist in nächster Nähe etwas komprimiert, sonst feinporig, trocken, von gräulicher Farbe.

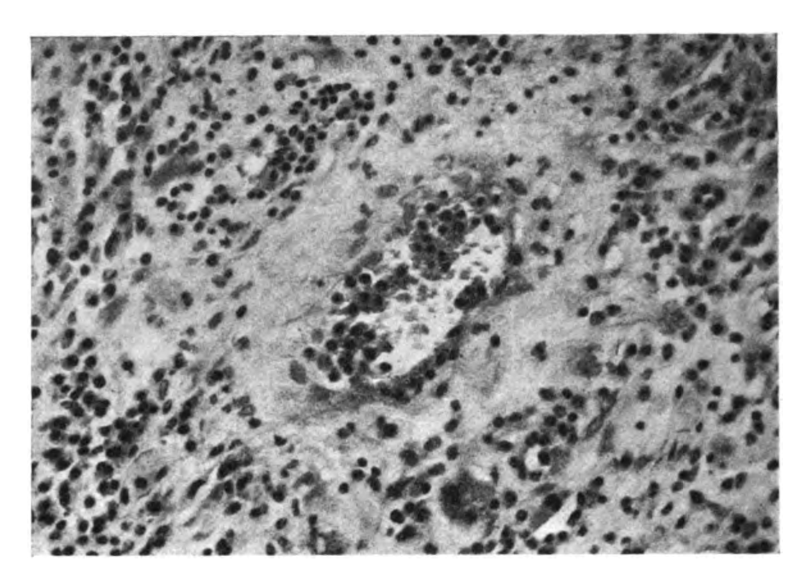


Abb. 2. Granulationsgewebsähnlicher Ausschnitt mit blutbildender Kapillare in der Mitte.

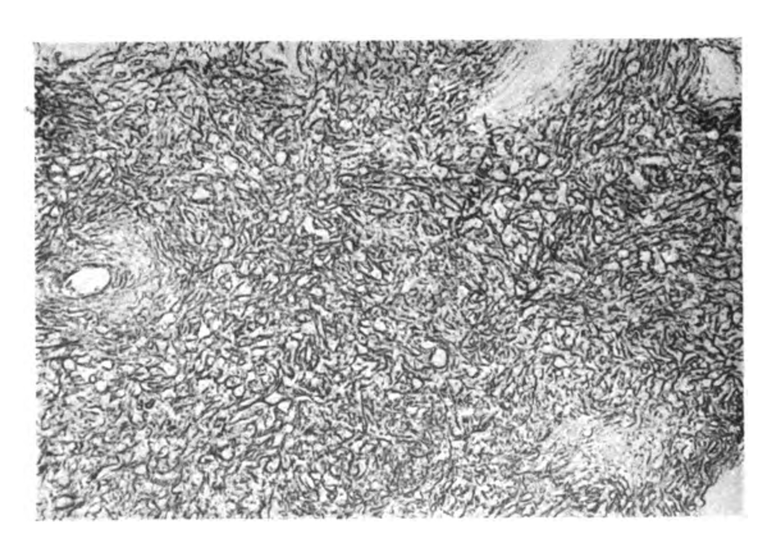


Abb. 3. Retikulinfaserdarstellung nach Pap, die den Gefäßgeschwulstcharakter zur Darstellung bringt (vgl. Opitz, Abb. 11).

Die mikroskopische Untersuchung (HE 168/1953), bei der mich in sehr liebenswürdiger und dankenswerter Weise Prof. W. Fischer, Jena, und Prof. Bredt, Leipzig, berieten, ergab unter Anwendung von HE, van Gieson, Eisen, Fett, Elastika, Pap folgendes: In der Übersicht herrscht ein zellreiches Gewebe vor, von dem man am ehesten den Eindruck von Granulationsgewebe hat, wenn auch bereits reichlich kleine und stellenweise weite zartwandige Bluträume auffällig in Erscheinung treten (Abb. 2). Am schnellsten schafft man sich Klarheit durch die Darstellung von Retikulinfasern nach Pap, die

die wahre Natur des Tumors als Gefäßgeschwulst gut erkennen läßt (Abb. 3). Auch bei stärkerer Vergrößerung wird man in den zelligen Abschnitten durchaus an Granulationsgewebe erinnert, indem ein-, selten doppelkernige Elemente vorherrschen, die auf den ersten Blick Plasmazellen zu sein scheinen, jedoch Methylgrün-Pyronin nicht annehmen. Es sind

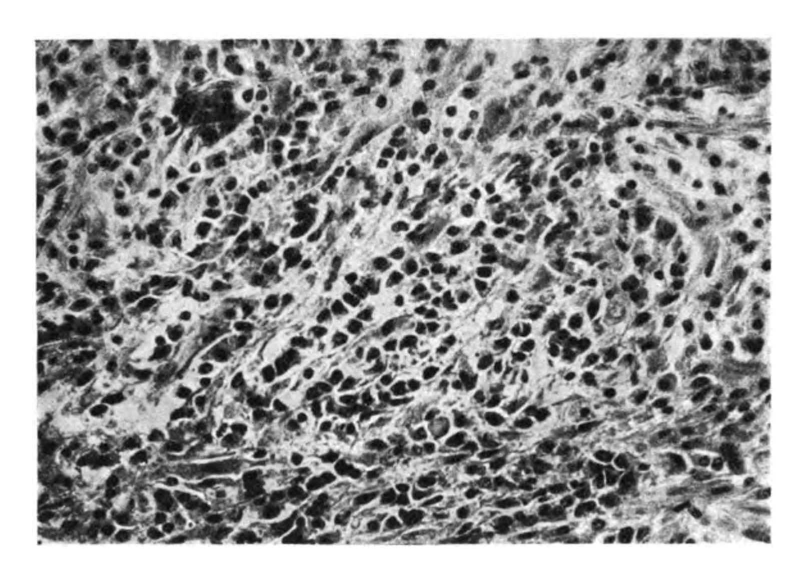


Abb. 4. Zelldichterer Abschnitt mit teilweise bandförmig geordneten umgewandelten retikulären Elementen und kapillären Spaltbildungen.

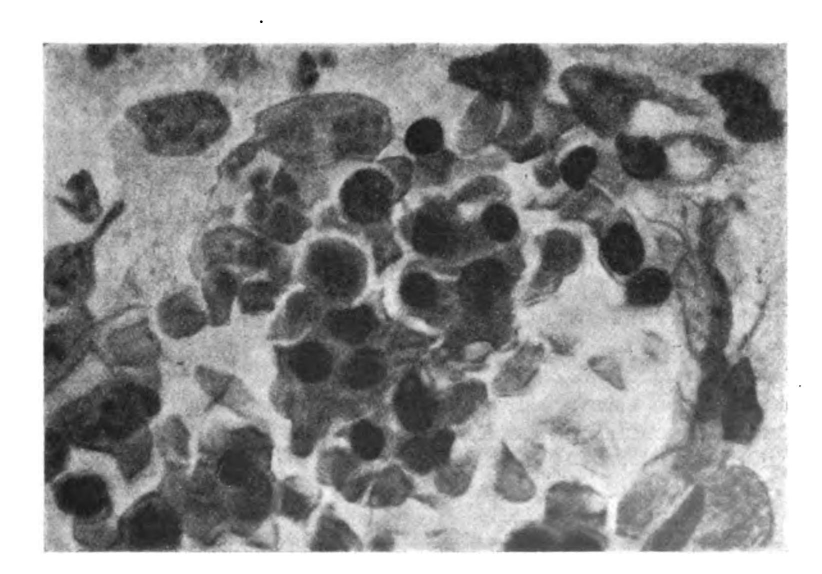


Abb. 5. Stärkere Vergrößerung der oberen Blutbildungsknospe von Abb. 2 mit Ausschnitt aus der Kapillarwand.

plasmareiche, öfters in einreihigen Bändern angeordnete Zellen mit exzentrischem Kern, deren scholliges Chromatin oft an die Kernmembran gedrängt ist, so daß Radspeichenfiguren entstehen. Begrenzung des leicht basischen Plasmas häufig scharf und kantig, wie bei Epithelien, jedoch auch zipfelig und durch Ausläufer mit benachbarten Zellen in Verbindung stehend. Die ursprünglich runden Kerne werden vielgestaltig (Abb. 4) und

oval, behalten zunächst noch oft die Chromatinstruktur, verklumpen jedoch meist, um dann unter Verminderung des Chromatins und mehr gleichmäßiger feinkörniger Verteilung abzublassen und sich zu vollsaftigen Kapillarendothelien umzuwandeln (Abb. 5), nachdem sie schon vorher deutliche Spaltbildungen, genau wie von Bolck für die Endotheliome beschrieben, zwischen sich gezeigt haben (Abb. 4). Dazwischen liegen einzelne lymphozytenähnliche Gebilde (Abb. 2), vor allem in gleichmäßiger Verteilung Eosinophile bis zu einem Dutzend im Gesichtsfeld oder auch dichtere Anhäufungen in einem kleinen Bezirk; keine neutrophilen Gelapptkernigen.

In diesen zellreichen, wenig ausgeformten Abschnitten sind stellenweise auch schon gut entfaltete, sogar ziemlich weite Kapillaren enthalten, im Gegensatz zu den zahlreichen soliden Sproßbildungen. Erstere weisen zum Teil schon reife Endothelien mit langem dunklen Kern auf, darunter aber auch voluminöse helle Kerne, die in dichter oder gelockerter und gespreizter Lagerung weidenkätzchenförmig in das Lumen vorspringen können. Der

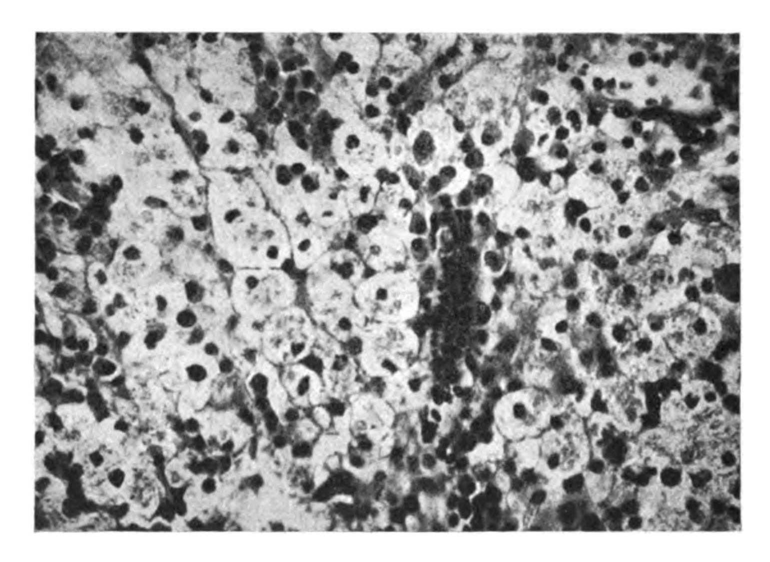


Abb. 6. Xanthelasmenartige Umwandlung der Zwischenzellen. (Dieselbe Vergrößerung wie Abb. 3.)

Inhalt der Gefäße ist wechselnd; die englumigen der zellreichen Partien sind leer oder enthalten nur wenige Erythrozyten, die weiteren reichlich Erythrozyten und in unterschiedlicher Menge eine leicht eosinophile homogene Masse oder auch nur eines von beiden, mitunter aber auch nur Leukozyten, darunter reichlich Eosinophile. Gelegentlich sieht man in Kapillaren mit noch unreifen Endothelien auffällige Knospenbildungen, die sich aus der Wandung in kontinuierlichem Übergang der Endothelzellen in Elemente des Blutes als dichte Zellhaufen abheben (Abb. 2). Diese auffälligen Befunde unserer Beobachtung lassen sich gut analysieren. Es handelt sich um zwei bis drei Eosinophile und plump gelappte und bohnenförmige mittelreife neutrophile Granulozyten. Die Mehrzahl der Zellen aber hat einen dichteren gleichmäßig runden, manchmal exzentrisch gelagerten Kern. Ihr Protoplasmarand ist groß und zeigt den Farbton der Erythrozyten. Diese Zellen müssen als orthochromatische Erythroblasten, und zwar wahrscheinlich als Megaloblasten angesprochen werden (Abb. 5).

Die Gefäßwandungen sind niemals über den Kapillartyp hinaus entwickelt und enthalten keine Elastika und Muskularis. Auch bei lakunär erweiterten und etwas kräftigeren, die in größeren Bezirken vorherrschen, ist die Wanddicke bedingt durch mehrere Lagen von argentaffinen und kollagenen Fasern. Öfters stellt die Wand teilweise oder auch ganz nur einen fibrinoiden Ring dar.

Die kavernösen Gefäße sind manchmal thrombosiert, Wandung und Umgebung nekrotisch oder auch von Blutungen durchsetzt. Hieraus mögen die gelegentlichen Pseudozysten entstehen, in deren Nähe und innerer Begrenzung sich helle Inselchen aus durchsichtigen polygonalen großleibigen, oft scharf abgrenzbaren Zellen mit relativ kleinem chromatinreichem Kern befinden. Das Protoplasma ist feinwabig und enthält Lipoide (Abb. 6). Diese Nester können aus nur einzelnen Zellen bestehen, aber auch ansehnlichere Komplexe darstellen und eine ziemlich scharfe Begrenzung zeigen, wenn sie sich nicht, wie meist, durch Dissoziierung der Randzone unmerklich im umgebenden Gewebe verlieren. Es handelt sich also um xanthelasmenartige Umwandlungen der Zwischenzellen. In diesen Bereichen finden wir auch intra- und extrazelluläres Eisen.

Das Zwischengewebe besteht, soweit es nicht, wie beschrieben, zelliger Natur ist, aus kollagenen und spärlichen, versilberbaren Fasern, wobei die Verfaserung in den Abschnitten mit weiten Gefäßen auf Kosten der zelligen Elemente stärker ist. Hier trifft man auch, offenbar als Zeichen der Degeneration, unscharf abgrenzbare Plasmaschollen und kurze synzytiale Bänder mit blasigen und verdämmernden Kernen.

Diese Beschreibung charakterisiert die Aufbauelemente der vorliegenden Geschwulst im einzelnen und gibt den Aufbauplan im ganzen zu erkennen, aus dem hervorgeht, daß eine angioplastische gutartige Neubildung vorliegt, die sich zwar von gewöhnlichen Hämangiomen durch ihre Zwischenzellen unterscheidet, aber weitgehend mit den sogenannten hyperplastischen Kapillarangiomen des Kleinhirns übereinstimmt (Jung, Keller, Putschar, Zülch u. a.). Vergleichen wir sie mit den bisher beschriebenen Hämangiomen der Lungen, so hat sie viel weniger Ähnlichkeit mit den kindlichen Angiomata simplicia (de Lange und de Vries, Wollstein, Rankl), die meist mit gleichartigen Veränderungen in anderen Organen und Mißbildungen einhergingen, als mit den Geschwülsten, die in den Lungen erstmalig von Eßbach als Angioretikulome bezeichnet wurden, vordem aber schon von Roussy und Oberling als Kleinhirntumoren mit diesem Namen belegt wurden. Ganz neu ist unserer Beobachtung der eindeutige Befund von Blutbildungsherden, ungewöhnlich auch die perikapillären Zellelemente, die die Schwierigkeiten in der Klassifizierung dieser Geschwulst hervorriefen, so daß wir zuerst geneigt waren, sie eher den neuerdings von Bolck beschriebenen gefäßreichen Granuloblastomen zuzurechnen und die Kapillaren nur als einen akzidentellen oder attributären Befund betrachteten. Zweifellos lag diese Annahme nahe, denn das Zwischengewebe enthält alle zelligen Bestandteile eines Granulationsgewebes. Indessen dürfte es sich bei den „Plasmazellen" um plasmozelluläre Retikulumzellen handeln. Die fleckweise reichlichen Eosinophilen jedoch scheinen bei anderen Untersuchern nicht vorhanden gewesen zu sein. Jedenfalls war die Anschauung Virchows, daß es sich bei den Angiomen um entzündliche, in einem Granulationsgewebe entstandene Produkte handele, gut verständlich. Auf die formale Genese soll indessen an dieser Stelle kein Raum verschwendet werden. Handelt es sich tatsächlich um eine echte Gefäßgeschwulst, so ist wohl die allgemeine Annahme, daß eine dysontogenetische Fehlbildung vorliegt, am einleuchtendsten.

Nur auf einen Punkt darf noch hingewiesen werden, der zu Irrtümern Veranlassung geben kann. Gemeint ist die Ähnlichkeit mit Hypernephromen, die schon makroskopisch auffällig ist und mikroskopisch verstärkt werden kann, wenn man einen Schritt erwischt, in dem die Xanthelasmen einen größeren Raum einnehmen. Man hat beim Studium der Literatur durchaus den Eindruck, als ob diese Schwierigkeit schon zu Fehlentscheidungen geführt habe.

Wir haben zusammenfassend mit dem vorliegenden Fall ohne die Absicht, auf vielfach erörterte und problematische Fragen der sicher noch lückenhaften Hämagiomforschung einzugehen, eine ungewöhnlich seltene angiomatöse Lungengeschwulst beschrieben, die als solche wahrscheinlich erstmalig — sicher aber im deutschsprachigen Schrifttum — mit der Erscheinung der Blutbildung einherging.

Literatur.

Albrecht, E., Münch. med. Wschr. **1185** (1902). — **Bolck, F.,** Die Endotheliome. Georg Thieme, Leipzig 1952. — Ders., Beitr. path. Anat. **110,** 635 (1949). — **Bredt, H.,** Arch. f. Geschwulstforschg **2,** 301 (1950). — **Borst,** zit. nach Albrecht. — **Childress u. Adie,** Ref. Ber. allg.



u. spez. Path. **12,** 110 (1952). — **Eßbach, H.,** Verh. dtsch. Path., 31. Tagg. 1939, S. 415. — **Fischer, W.,** Handb. Henke-Lubarsch **III/3,** 520 (1931). — **Forsee, J. H., Mahon, H. W.,** u. **James, L. A.,** Ref. Ber. allg. u. spez. Path. **10,** 227 (1951/52). — **Hall,** zit nach Rankl. — **Jung, R.,** Arch. f. Psychol. **103,** 580 (1935). — **Keller, H.,** Virchows Arch. **289,** 151 (1933). — **de Lange, C.,** u. **de Vries Robles, S. B.,** Z. Kinderheilk. **34,** 304 (1922). — **Maspes,** zit. nach Jung. — **Opitz, H.-K.,** Sammlung seltener Fälle **49** (1951). — **Orsós, E.,** Beitr. path. Anat. **93,** 121 (1934) — **Panà,** zit. nach Jung. — **Putschar, W.,** Münch. med. Wschr. **1084** (1935). — **Rankl, W.,** Beitr. path. Anat. **106,** 316 (1942). — **Roussy** u. **Laroux,** zit. nach Fischer und de Lange u. de Vries. — Ders. u. **Oberling,** Ref. Zbl. Path. **51,** 90 (1931), zit. nach Jung. — **Schmidt, H.,** Frankf. Z. Path. **51,** 43 (1938). — **Stein, F.,** Virchows Arch. **322,** 145 (1952). — **Svanberg, L.,** Angabe ohne Ref. Ber. allg. u. spez. Path. **9,** 68 (1951). — **Wollstein, M.,** Ref. Zbl. Path. **56,** 63 (1932/33). — **Zülch, K. J.,** Die Hirngeschwülste. J. A. Barth, Leipzig 1951.

(Aus der Prosektur des Städtischen Krankenhauses Pforzheim.
Leiter: Dr. H. Tesseraux.)

v. Recklinghausensche Neurofibromatose mit enormer, die rechte Lunge und die Leber betreffender Geschwulstbildung.

Von **H. Tesseraux** und **L. Zachmann.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

Wegen ihrer Besonderheit sei eine Beobachtung mitgeteilt, welche nur mit sehr wenigen im Schrifttum mitgeteilten Fällen entfernte Parallelen zeigt.

Krankheitsgeschichte[1]): 39jähriger Mann. Seit 21 Jahren braune Pigmentflecken und kleine Geschwülstchen der Haut. Seit 12 Jahren gürtelförmige, vom Rücken nach vorn in die Gegend der unteren Rippen ausstrahlende Schmerzen. Seit einem Jahr Fieber, stärkere stechende Schmerzen in der rechten Rumpfseite, Husten und Auswurf bei Wachstum eines Tumors in der rechten Brustkorbhälfte. Die Pleurapunktion ergibt einen sanguinolenten Erguß. Nach 3 Monaten Entlassung auf Wunsch der Angehörigen. Wiedereinlieferung einen Monat vor dem Tode. Die Geschwulst in der rechten Thoraxhälfte hat zu einer Deformation des Rumpfes und zu schweren Verdrängungserscheinungen geführt.

Klinische Diagnose: Neurofibromatose, Lungentumor mit infiltrierendem Wachstum in der Leber.

Sektion (Nr. 48/1938, Obd.: Tesseraux): Leiche eines untermittelgroßen, über seine Jahre hinaus gealterten Mannes. Die oberen zwei Drittel der rechten Rumpfhälfte sind gegenüber links voluminöser, vorgewölbt. Die Haut des Rumpfes und der Extremitäten zeigt zahlreiche, verschieden große, graubräunliche, halbkugelig hervortretende Knotenbildungen. Starke Blutfüllung der Venen beider Vorderarme. In der linken Unterkieferwinkelgegend eine kinderfaustgroße Vorwölbung. Ödeme an beiden Beinen und am Skrotum.

Zwerchfellstand links 5. ICR., rechts nicht bestimmbar (s. später). Das Mediastinum ist nach links verdrängt. Großknotige Vorbuckelungen von der rechten Lunge her gegen das Perikard, dessen Innenfläche jedoch eine glatte Beschaffenheit zeigt. Im Herzbeutel 60 ccm einer leicht getrübten, gelblichen Flüssigkeit. Flächenhafte Brustfellverwachsungen über dem linken Oberlappen. In der linken Pleurahöhle etwa 200 ccm einer leicht sanguinolenten Flüssigkeit. Atelektase im unteren Drittel des linken Unterlappens.

Ausgedehnte, schwielige Bauchfellverwachsungen im Bereich der Vorderfläche des rechten Lappens der Leber, deren unterer Rand in der Mamillarlinie handbreit unter dem Rippenbogen steht. In der freien Bauchhöhle etwa 350 ccm einer leicht getrübten, gelblichen Flüssigkeit. Auf der Serosa des Dünndarms einige kleinerbsengroße, zum Teil in Gruppen angeordnete, blaßgrauweißliche Knoten.

---

1) Nach Angaben der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Pforzheim (damaliger Leiter: Prof. Dr. Kunstmann). Das Krankenblatt geriet durch Kriegseinwirkung in Verlust.

Die rechte Thoraxhälfte wird im Zusammenhang mit der Leber der Leiche entnommen. Ein Frontalschnitt durch das gewonnene Präparat (Abb. 1) zeigt, daß die ganze rechte Lunge von blaßgelblichen, zum Teil festen, zum Teil ödematösen, zum Teil auch zu kleinen Hohlraumbildungen erweichten, bis gänseeigroßen Knoten durchsetzt ist, welche im Unterlappen zu einer einheitlichen Tumormasse verschmolzen sind und, das Zwerchfell durchwachsend und zerstörend, auf den rechten Leberlappen übergreifen, wobei von diesem nur noch eine (auf dem Schnitt) zweiquerfingerbreite, braunrötliche Parenchymzone verschont geblieben ist. Die Geschwulstmassen reichen vorn bis an Pleura und Peritoneum, seitlich bis an die Rippen und hinten bis an die Wirbelsäule und in die Zwischenwirbellöcher derart, daß eine Ausschälung aus dem Thorax ohne Zerstörung nicht möglich erscheint. Die geschwulstfreien Bezirke der rechten Lunge sind atelektatisch.

Unter dem linken Unterkieferwinkel findet sich ein über hühnereigroßer, fester, blaßgraugelblicher Tumor. Im Verlauf des n. splanchnicus major und minor und des n. vagus beiderseits finden sich spindlige und knotige, razemöse Geschwulstbildungen.

Stauungsbronchitis und -gastroenteritis. Sonst kein weiterer krankhafter Befund. Die Kopfsektion war nicht erlaubt worden.

Histologische Untersuchung.

1. Geschwulstknoten am Hals, der Haut, der Dünndarmserosa und der betroffenen Nerven: Fibrilläre, stellenweise retikulär gebaute Neurinome.

2. Lungen-Leber-Geschwulstmasse: Aufbau aus sich durchflechtenden Zügen spindliger, faserbildender Zellen, welche in einigen Bezirken gleich groß sind, in anderen jedoch hinsichtlich ihrer Form und Größe leicht variieren und auch Mitosen aufweisen. Nur vereinzelt einkernige Riesenzellen. Die Fibrillen verhalten sich bei der Färbung nach van Gieson unterschiedlich. In den ödematösen Bezirken findet sich ein schleimgewebsähnliches Bild (Mucicarminfärbung negativ). Vereinzelt Nekrosen. Die Geschwulst hat Lungen- und Lebergewebe und das Zwerchfell, letzteres bis auf vereinzelte quergestreifte Muskelfasern, zerstört. Neurofibrillen waren nicht nachweisbar.

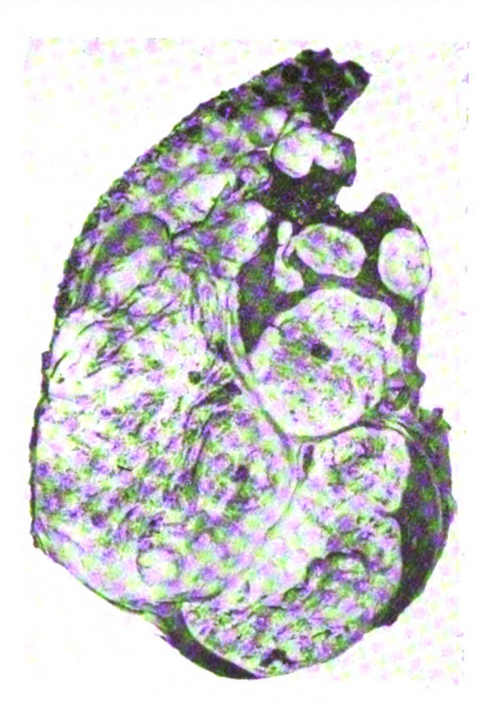


Abb. 1. Frontalschnitt durch die rechte Thoraxhälfte und die Leber.

Die Beobachtung erfordert eine Erörterung hinsichtlich der Lokalisation und Größe der Tumoren und der Frage ihrer Deutung besonders hinsichtlich einer malignen Entartung.

Für eine vergleichende Betrachtung seien zunächst gut- und bösartige, intrathorakale, insbesondere intrapulmonale und intrahepatische Nervengeschwülste ohne und mit dem Symptomenkomplex der v. Recklinghausenschen Krankheit (MR) angeführt.

Intrathorakale, neurogene Tumoren **ohne** Zeichen eines MR:

Sie stellen sich häufig unter dem Bilde sogenannter „Sanduhrgeschwülste" dar. Sie liegen paravertebral und extrapleural und stehen durch einen, im Foramen intervertebrale verlaufenden Stiel mit einem meist extradural im Wirbelkanal gelegenen Geschwulstanteil in Verbindung. Derartige Tumoren wurden auch bei dem voll ausgeprägten Bild des MR angetroffen. Solitäre, intrathorakale Nervengeschwülste können sich außerdem als kugelige oder eiförmige Tumoren der Interkostalnerven, des n. vagus (Schairer), des n. phrenicus, des Grenzstranges des Sympathikus (Brocher und Fall 4 von Kent, Blades, Valle und Graham), des vegetativen Nervengeflechtes des Ösophagus (Carrière und Huriez), auch des Plexus brachialis retropleural in den Thoraxraum vorwölben, dabei wie der extravertebrale Anteil von Sanduhrgeschwülsten Pflaumen-, Mannsfaust-, sogar Kindskopfgröße (Keller und Callender), oder ein Gewicht von 1700 g erreichen (Denk, Walzel, Kienböck und Rösler), Skeletteile arrodieren (Heuer, Kienböck und Mayer), Trachea und Ösophagus zur Seite schieben, zwischen

zwei Lungenlappen vordringen und einen Lungenhilus erreichen (Rouffort-Martin), hier aber auch isoliert vorkommen (Bartlett und Adams). Kienböck und Rösler beschrieben einen mannskopfgroßen, dem Unterlappen der linken Lunge entsprechenden, den Oberlappen infiltrierenden, durch Intravertebrallöcher in den Wirbelkanal hineinreichenden, neurogenen Tumor. Multiple Neurofibrome an der Oberfläche beider Lungen beschrieben Rubin und Aronson. Tonsoff und Sapin berichteten über ein solitäres Neurofibrom in der Spitze des Unterlappens, Dively und Daniel über ein solches im Mittellappen der rechten Lunge. Nach Geschickter, Kent und Mitarbeiter ist ein großer Teil (37,4%) der intrathorakalen Nervengeschwülste maligne. Über einschlägige Fälle berichteten Rütimeyer, Nes, Banse, Kent und Mitarbeiter. Meade, Kay und Hughes berichteten über ein solitäres, primäres, neurogenes Sarkom einer Lunge. In einem von Dively und Daniel mitgeteilten Fall (48jähriger Mann) füllte ein neurogenes Sarkom den Oberlappen der linken Lunge völlig aus und fand sich ein gleicher Knoten im Mediastinum.

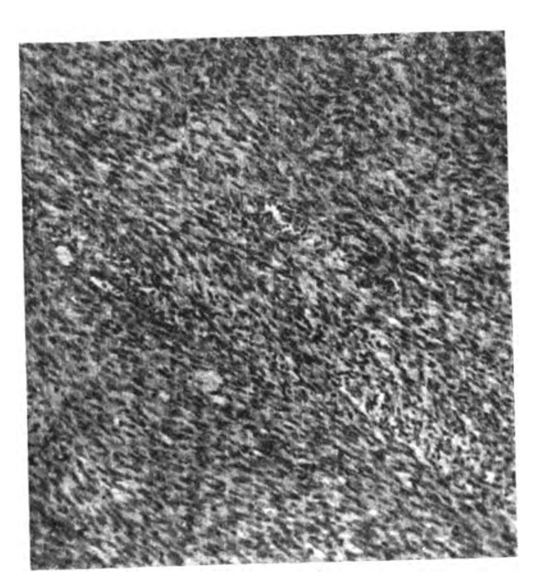


Abb. 2. Mikroskopisches Bild eines Geschwulstknotens der rechten Lunge.

Von intrathorakalen Nervengeschwülsten **mit** den klassischen Zeichen des MR seien folgende Fälle des Schrifttums angeführt:

Gerhardt: 30jähriger Mann. Multiple Tumoren im Bereich fast aller Hirnnerven (außerhalb des Schädels), aller Spinalnerven (mit Erweiterung der Intravertebrallöcher und Kompression des Halsmarkes), des rechten n. phrenicus und des Grenzstranges des Sympathikus, bis in Kehlkopf, Lungen und Harnblase eindringend und Anfangsabschnitte der Aorta und A. pulmonalis umgreifend.

Lestocquoy: Faustgroßer Geschwulstknoten in der linken Lunge („neurogliomatose pleumopulmonaire").

Stout (Fall 4): 15jähriger Junge. Tumor vom Processus mastoideus bis in das Mediastinum und in die rechte Lunge einstrahlend (keine Autopsie).

Rolleston: Multiple, den linken Hauptbronchus und den Aortenbogen umgebende, einige Wirbelkörper arrodierende und in die Lungen einwachsende Mediastinaltumoren (32jähriger Mann).

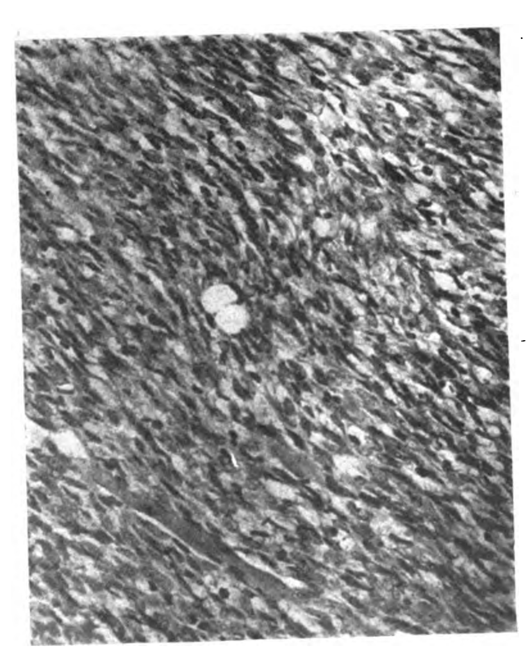


Abb. 3. Mikroskopisches Bild der die rechte Zwerchfellhälfte durchsetzenden Tumormasse (stärkere Vergrößerung als in Abb. 2). Man beachte den quergestreiften Muskelschlauch (unten links im Bild).

Guleke (Fall 8): 29jährige Frau. Erscheinungen einer Rückenmarkskompression. Operation: Sanduhrgeschwulst (histologisch Neurinom). Paraplegie. Rezidiv in der Operationsnarbe. Zweite Operation: Weiches, zerfließliches Tumorgewebe. Fortsätze zum Lungenhilus sendend. Sektion: Die rechte Lunge und das Zwerchfell durchsetzende Geschwulstmasse (histologisch zum Teil Neurofibrom, zum Teil Neurofibroma sarcomatodes bzw. „Sarcoma glioplasticum").

Fritz: Sarkomatös umgewandeltes Neurofibrom der linken Thoraxseite, offenbar von Interkostalnerven ausgehend. Geschwulstknoten in den Lungen (darunter besonders große in beiden Oberlappen). Gleiche Tumoren im Skelett und in einer Niere.

Schilling und Preger (Fall 3): Faustgroße Geschwulst im Unterlappen der linken Lunge (histologisch Spindelzellensarkom von einem Neurinom ausgehend).

Louria, Lederer und Herz: Faustgroßer abgekapselter Tumor im Bauchraum (histologisch Sarkom). Kleinere Knoten auch in den Lungen (als Metastasen aufgefaßt).

de Santi: Seit dem 1. Lebensjahr multiple Knoten am Kopf. Tod mit 20 Jahren. Sektion: An Stelle der linken Lunge ein solider Tumor (Gewicht 8½ engl. Pfund), der das Zwerchfell durchwachsen hatte. In der rechten Lunge weitere, jedoch kleinere Geschwülste.

Voß: Oberlappen der rechten Lunge fast vollständig von einem („sarkomatösen, neurogenen") Tumor eingenommen, welcher mit dem Plexus brachialis in Zusammenhang stand.

Westphalen: Linsen- bis erbsengroße, in das Lungengewebe hineinreichende Tumoren auf der rechten Pleura und bis haselnußgroße Geschwülste in beiden Lungen („Metastasen").

Hoekstra (Fall 1): Maligne entarteter MR nach Trauma. Lungenmetastasen.

Dubois berichtete (1935) über 15 Fälle von intrathorakalen Nervengeschwülsten, darunter über je einen Fall mit interlobulärer und intrapulmonaler Geschwulstlokalisation („la forme thoracique de la maladie de Recklinghausen").

Herxheimer und Roth: 38jähriger Mann. Seit der Geburt Neurofibrome der Haut. Zwei Tumoren (am rechten Oberarm und am rechten Oberschenkel) zeigten rasches Wachstum (histologisch Spindelzellensarkom). Auch Tumoren am Hals erreichten rasch eine erhebliche Größe, so daß sich schließlich eine einzige Geschwulstbildung vorfand, welche vom Ohr bis zum Schlüsselbein reichte. Wegen starker Atembeschwerden wurde eine Tracheotomie erforderlich. Exitus. Sektion: Die Tumormassen am Halse setzten sich in den Thorax fort, wo sie in Kindskopfgröße die oberen Teile der linken Lunge einnahmen. In der übrigen linken Lunge und im rechten Unterlappen fanden sich weitere, bis über hühnereigroße Geschwulstknoten. Die Tumoren standen retropleural in Verbindung mit Interkostalnerven. Geschwulstknoten im Mesenterium und im kleinen Becken, die Harnblasenwand infiltrierend (histologisch Neurofibromatose mit Übergang in Sarkom). Die Lungentumoren wurden als Metastasen gedeutet.

Ringertz und Ehrner (Fall 1)[1].

Chiodi (Fall 7)[1].

Jacobaeus und Key (Fall 1): Von den bestehenden Hautgeschwülsten war ein Tumor (am rechten Oberarm) ulzeriert (mikroskopisch „Fibromyosarkom"). Im rechten Lungenhilus ein faustgroßer, in der rechten Lunge ein walnußgroßer Tumor, auf dem Perikard weitere „Metastasen".

Langer berichtete (1952) über drei weitere Fälle einer Neurofibromatose der Lungen:

1. Faustgroßer, sarkomatös entarteter Lungentumor bei einer 34jährigen Frau mit einem MR.
2. Diffuse Durchsetzung der Lungen mit neurinomatösem Gewebe bei gleichzeitig bestehendem Neurinom des Grenzstranges des Sympathikus und der Interkostalnerven bei einer 40jährigen Frau (abortiver MR).
3. Zahlreiche aus spindeligen Zellen bestehende Knoten in den Lungen und anderen Organen eines 46jährigen Mannes (fraglicher MR).

Neurogene Tumoren der **Leber** sind extrem seltene Befunde. Im Schrifttum konnten folgende Beobachtungen festgestellt werden:

Bauer berichtete über zwei Fälle von Neurinomen des Magens, jeweils mit Lebermetastasen.

Chiodi beschrieb den Sektionsbefund bei einer 42jährigen, geistesschwachen Frau (Fall 7): „Große" Geschwulst (nach Ansicht des Autors primär malignes Neurinom) im Unterlappen der rechten Lunge mit Metastasierung in den anderen Lungenlappen, in der Leber, im Pankreas und der rechten Niere.

Hoekstra (Fall 1)[2].

Walther (Fall 4): 35jähriger Mann. Seit frühester Kindheit Neurofibromatose. Seit einem halben Jahr zunehmende Vergrößerung des Abdomens. Sektion: In der Ileocoecalgegend eine große Geschwulstmasse. „Lebermetastase, Lymphangoitis neoplastica" der Lungen, metastatische Herde in beiden Nieren.

Ringertz und Ehrner (Fall 1): 52jährige Frau mit familiärer Neurofibromatose. Sektion: In beiden Lungen haselnuß- bis walnußgroße Tumoren (histologisch „zellreiches Sarkom"). Die Leber war von reichlichen, linsen- bis haselnußgroßen, grauweißlichen, unscharf begrenzten Knoten durchsetzt (histologisch Neurofibromatose mit Knoten und Strängen desselben

---

1) Siehe weiter unten.

2) Siehe oben.



Gewebes wie in den Lungentumoren, stellenweise gemischt mit benignem, neurofibromatösem Anteil).

Schuster[1]): 29jähriger Mann mit Neurofibromen der Haut und einer diffusen, nach Ansicht des Autors „primären Neurofibromatose der Leber".

Das Vorkommen einer malignen Entartung von Tumoren beim MR ist wiederholt, nur in Frankreich seltener beschrieben, indessen neuerdings auch hier (von Carrière, Huriez und Gervois) betont worden.

Die Häufigkeit einer malignen Entartung beim MR wurde von Manteuffel-Szoege (1939) mit 8, von Garrè (1916) mit 12, von Hosoi (1932) mit 13 und von Thomson (1908) mit 16%, als bevorzugtes Lebensalter von Stout das 20. bis 50., von Geschickter das 30. bis 40. und von Zeitlhofer das 20. bis 30. Lebensjahr angegeben. Besonders gefährdet sind solche Personen, welche das letzte Glied einer mit Neurofibromatose befallenen Stammbaumreihe sind (Ringertz und Ehrner, Mathies, Hoekstra, Zeitlhofer, Stewart und Copeland). Auch Vererbung der malignen Entartung von Geschwülsten beim MR wurde beschrieben. Ringertz und Ehrner führen eigene Fälle (Mutter und Sohn) und aus dem Schrifttum die Fälle von Mathies (Mutter und zwei Söhne), Hoekstra (Vater und Sohn) und von Stewart und Copeland (Fall 13 und 14) an.

Die maligne Umwandlung kann in jedem Stadium der Krankheit und an jedem Ort erfolgen, sie betrifft (nach Ringertz und Ehrner) meist Geschwülste der tieferen Nerven der unteren Extremitäten, nur halb so häufig solche der oberen Gliedmaßen, weniger häufig solche des Halses, des Thorax und der Baucheingeweide, nur selten solche der Hirnnerven; sie ist (nach Stewart und Copeland) am seltensten im Bereich der Haut. Auch eine primäre Multiplizität einer malignen Degeneration wurde beschrieben (Ringertz und Ehrner, Zeitlhofer, Kienböck und Rösler). In einem von Hoekstra mitgeteilten Fall entwickelte sich innerhalb weniger Wochen eine maligne Nervengeschwulst und traten erst später die klassischen Zeichen des MR auf. Wiederholt sind operative Eingriffe das auslösende Moment gewesen (Garrè, Hoekstra, Naef). Die große Neigung auch benigner Neurofibrome zur Rezidivierung ist bekannt.

Bezüglich der Größe maligne entarteter Nervengeschwülste ist folgendes anzuführen: In einem von Westphalen mitgeteilten Fall entwickelte sich innerhalb eines Jahres ein mannskopfgroßer maligner Nerventumor. Ein bösartiger Charakter wurde jedoch schon in kleineren, sogar nur erbsengroßen Knoten festgestellt (Garrè). Nach Hoekstra ist ein großer Umfang einer Nervengeschwulst nicht immer ein Zeichen von Bösartigkeit, da auch benigne Neurofibrome eine erhebliche Größe erreichen können.

Von Wichtigkeit ist das hi[illegible]logische Bild und dessen (noch umstrittene) Bedeutung.

v. Recklinghausen fa[illegible] (1882) die Tumoren des nach ihm benannten Krankheitsbildes als Fibrome auf, wie dies Ribbert noch 1908 tat. Verocay stellte im gleichen Jahre die These auf, daß Nervengeschwülste von den Zellen der Schwannschen Scheide aus entstehen und nannte sie Neurinome. Viele Autoren haben sich dieser Ansicht angeschlossen. Antoni deutete die solitären Nervengeschwülste als reine Neurinome, die Tumoren beim MR als Übergangsformen zu Fibromen oder als Mischtumoren, Neurinofibrome. Saxén hat (1948) folgende, nicht immer scharf voneinander abzugrenzenden von auch beim MR vorkommenden Nervengeschwülsten aufgestellt:

1. Meist subkutan gelegene und abgekapselte, echte Neurinome.
2. nicht abgekapselte Neurinome mit mehr oder weniger reichlichen Anteilen fibromatösen Gewebes und
3. gewöhnlich subepidermal gelegene, gleichfalls nicht abgekapselte Neurofibrome, in denen neurinomatöse und fibromatöse Anteile noch inniger gemischt sind.

Feyrter gebrauchte (1948) wieder (wie schon Virchow 1858) die Bezeichnung Neurome und unterschied hierbei mehrere Formen, welche in Parallele zu den Gliomen gesetzt (und wenigstens z. T. von besonderen, „neurogenen" Stützzellen der nervösen Endstrecke abgeleitet) wurden. Auf Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden.

1) Die Originalarbeit ist polnisch geschrieben und war uns nur in einem kurzen Referat zugänglich.



Maligne Nervengeschwülste haben durch Saxén folgende Klassifizierung erfahren:

1. Malignes Neurilemmom (Neurinoma sarcomatodes Verocay),

2. neurogenes Sarkom (maligne Degeneration der mesodermalen Komponente) unter dem Bilde

a) eines malignen Neurofibroms oder

b) eines (häufigeren) Fibrosarkoms.

Stout unterscheidet zwei Arten maligner, peripherer Nerventumoren, einen mesodermalen und einen weitaus selteneren, neuroepithelialen Typ.

Nach Feyrter, Gosset, Bertrand und Loevy wurden viele Nervengeschwülste, insbesondere solche des Magendarmschlauches, fälschlicherweise als Sarkome (Spindelzellensarkome, Fibrosarkome, Myxosarkome, leiomyoplastische Sarkome) gedeutet. Feyrter ist der Meinung, daß eine scharfe Abgrenzung der beim MR entstandenen, malignen Nervengeschwülste weder gegen die weichen Fibrome, noch gegen die Spindelzellensarkome möglich sei, und daß erst ein entsprechender Verlauf, morphologisch erst eine Durchbrechung der Tumorkapsel und infiltrierendes Wachstum auf Bösartigkeit hinweise, Verhältnisse, welche für den von uns beschriebenen Fall zutreffen.

Eine Metastasierung maligne entarteter Nerventumoren beim MR (einer Systemerkrankung) ist strittig, nach Garrè, Stewart und Copeland, Zeitlhofer und Stout relativ selten. Einschlägige Fälle wurden mitgeteilt von Hume, Pomorski, v. Recklinghausen, Genersich[1]), Gray[1]), Chiale[1]), Bergstrandt[1]), Kienböck und Rösler[1]), Hoekstra, Walther, Westphalen[1]), Goldmann, Adrian, Maksim, Henthorne und Allebach, Ringertz und Ehrner[1]), Jacobaeus und Key, Herxheimer und Roth.

In differentialdiagnostischer Hinsicht ist anzuführen: Primäre Sarkome (d. h. nicht neurogene Tumoren) der Lungen sind außerordentlich selten (s. Wüst). Johns und Sharpe unterscheiden zwei Typen:

1. Spindelzellensarkom ohne Metastasen (meist bei alten Leuten),

2. rasch wachsendes Rundzellensarkom (bei Jugendlichen).

In dem von uns beschriebenen Fall handelt es sich um eine v. Recklinghausensche Neurofibromatose mit einer mächtigen Tumorinfiltration der rechten Lunge und der Leber. Es erscheint uns gezwungen, diese nicht als neurogen und nicht als (neurogenes) Sarkom (bzw. malignes Neurofibrom) zu deuten, obwohl eine gelegentliche Kombination des MR mit andersartigen Neoplasmen (s. E. Kaufmann, Stewart und Copeland) ein bekanntes Vorkommnis ist.

Literatur.

Adrian, Ch., Beitr. klin Chir. **31,** 42 (1904). — **Antoni, N.,** Rückenmarkstumoren und Neurofibrome. München-Wiesbaden 1920. — **Banse, J.,** Intrathorakische Fibrome, Neurome und Fibrosarkome. Inaug.-Diss., Greifswald 1908. — **Bartlett, J. P.,** u. **Adams, W. E.,** J. thor. surg. **15,** 251 (1946). — **Bauer, W.,** Beitrag zur Frage des Vorkommens und Wesens der Neurinome. Inaug.-Diss., Gottingen 1937. — **Bertrand, J.,** u. **Bernard, R.,** Rev. neurol **2,** 66 (1930). — **Blades, B.,** Ann. surg. **123,** 749 (1946). — **Braun, H.,** Ärztl. Wschr. **1952,** 13. — **Brocher, J. E. W.,** Zbl. Path. **40,** 513 (1927). — **Carrière, G.,** et **Huriez, C.,** Ann. d'anat. path. **14,** 277 (1934). — Dies. u. **Gervois,** Gaz. Hôp. **1936,** 533. — **Chiale, G. F.,** Giorn. ital. dermat. **77,** 379 (1936), ref. Zbl. Neur. **82,** 669 (1936). — **Chiodi, V.,** Tumori **10,** 485 (1936). — **Dively, W.,** u. **Daniel, R. A.** jr., J. thor. surg. **21,** 194 (1951). — **Dubois, P.,** La forme intrathoracique de la maladie de Recklinghausen. Thèse de Paris 1935. — **Denk, W. L.,** Wien. klin. Wschr. **1927,** 663 und Arch. klin. Chir. **160,** 257 (1930). — **Epstein, N.,** New England med. j. **216,** 551 (1937). — **Ewing, J.,** Neoplastic diseases. Philadelphia und London 1940, S. 161. — **Feyrter, F.,** Über Neurome und Neurofibromatose nach Untersuchungen am menschlichen Magendarmschlauch. Wien 1948. — Virchows Arch. **318,** 1 (1950). — **Fritz, H.,** Röntgenpr. **1941,** 299. — **Garrè, C.,** Beitr. klin. Chir. **9,** 465 (1892). — **Genersich, A.,** Virchows Arch. **49,** 15 (1870). — **Gerhardt, K.,** Dtsch. Arch. klin. Med. **21,** 268 (1878). — **Geschickter, Ch. F.,** Amer. j. cancer **25,** 377 (1935). — **Goldmann, E. E.,** Beitr. klin. Chir. **10,** 13 (1891). — **Gosset, A., Bertrand, J.,** et **Loevy, G.,** J. de

---

1) Metastasen in den Lungen. Lungenmetastasen maligner neurogener Tumoren ohne das klassische Bild des MR wurden beschrieben von Winiwarter, Hamperl, Quarti (Fall 6), Louria, Lederer und Herz, Gray (Fall 2), Willis (Fall 9) und Bauer. Bei diesen Fällen ist es unseres Erachtens diskutabel, ob es sich nicht doch um formes frustes eines MR gehandelt hat.



chir. **23,** 6(1924) und Presse méd. **1925.** — **Gray, S. H.,** Arch. of Neur. **22,** 91 (1929). — **Guleke, N.,** Zbl. Chir. **1924,** 50 und Arch. klin. Chir. **142,** 478 (1926). — **Hamperl, H.,** Wien. med. Wschr. **1927,** 217. — **Harbitz, F.,** Acta path. et microbiol. scand. (Stockh.) **19,** 448 (1942). — **Herxheimer, G.,** u. **Roth, W.,** Beitr. path. Anat. **58,** 319 (1914). — **Heuer, G. J.,** Ann. surg. **86,** 229 (1927) und Arch. surg. **18,** 935 (1929). — **Hoekstra, G.,** Virchows Arch. **237,** 79 (1922). — **Hosoi, K.,** Arch. surg. **22,** 258 (1931). — **Hume, G. H.,** Lancet **2,** 654 (1891). — **Jacobaeus, H. C.,** u. **Key, E.,** Acta chir. scand. (Stockh.) **58,** 573 (1921). — **Johns, E. P.,** and **Sharpe, W. C.,** Amer. j. cancer **23,** 44 (1935). — **Kaufmann, E.,** Lehrb. spez. path. Anat. **II,** 1568ff. Berlin 1922. — **Keller, W. L.,** and **Callender, G. R.,** Ann. surg. **92,** 666 (1930). — **Kent, E. M., Blades, B., Valle, A. R.,** and **Graham, E. A.,** J. thor. surg. **13,** 116 (1944). — **Kienböck, R.,** u. **Mayer, E. G.,** Fortschr. Geb. Röntgenstr. **51,** 387 (1935). — Ders. u. **Rösler, H.,** Fortschr. Geb. Röntgenstr., Erg.-Bd. **42** (1932). — **Langer, E.,** Verh. Dtsch. Ges. Path. **1952,** 367. — **Lestocquoy, Ch.,** Ann. méd. **17,** 55 (1925). — **Louria, M., Lederer, M.,** and **Herz, L.,** J. thor. surg. **9,** 612 (1940). — **Maksim, G., Henthorne, J. C.,** and **Allebach, H. K.,** Amer. j. dis. childr. **57,** 381 (1939). — **Manteuffel-Szoege, L.,** Bull. assoc. franç. ét. cancer **28,** 870 (1939). — **Mathies, Z.** klin. Med. **77,** 50 (1913). — **Meade, R. H., Kay, E. B.,** and **Hughes, F. A.,** J. thor. surg. **16,** 16 (1947). — **Naef, A. P.,** Rev. méd. Suisse rom. **68,** 239 (1948). — **Nes, C. P.,** Ned. Tijdschr. Geneesk. **1921,** 583. — **Pomorski, J.,** Virchows Arch. **111,** 60 (1888). — **Quarti, G.,** Tumori **12,** 319 (1926), ref. Zbl. Hautkrkh. **22,** 655 (1927). — **Ranzi, E.,** Arch. klin. Chir. **120,** 489 (1922). — **Recklinghausen, Fr. von,** Über die multiplen Fibrome der Haut. Festschr. f. R. Virchow. Berlin 1882. — **Ringertz, N.,** u. **Ehrner, L.,** Z. Neur. **176,** 297 (1943). — **Rolleston, H. D.,** Lancet **1899,** 271. — **Rouffort-Martin, J.** et **M.,** Arch. franco-belg. chir. **21,** 318 (1928); zit. nach Dubois. — **Rubin, E. H.,** and **Aronson, W. E.,** Amer. rev. tbc. **41,** 801 (1940); zit. nach Dively u. Daniel. — **Rütimeyer,** Korresp.-Bl. Schweiz. Ärzte **1885,** 576. — **de Santi, Ph. R. W.,** Trans. path. soc. London **50,** 234 (1899). — **Saxén, E.,** Acta path. et microbiol. scand. Suppl. **79** (1948). — **Schairer, E.,** Z. Krebsfg **40,** 130 (1933). — **Schilling, C.,** u. **Preger, H.,** Röntgenpr. **1929,** 802. — **Schuster, M.,** Lekarz Woyskowy **2,** 1 (1921); ref. Zbl. Neur. **28,** 125 (1922). — **Serré, R.,** Contribution à l'étude des localisations viscérales de la maladie de Recklinghausen (tumeurs pleuro-pulmonaires). Thèse de Paris 1923. — **Stephan, E.,** Nervenarzt **1938,** 169. — **Stevens, A.,** Amer. j. med. sci. **144,** 193 (1912). — **Stewart, F. W.,** and **Copeland, M. M.,** Amer. j. cancer **15,** 1235 (1931). — **Stout, A. P.,** Amer. j. cancer **25,** 1 (1935). — **Tonsoff, A. S. W.,** and **Sapin, S. O.,** Surg. Gyn. Obstetr. **26,** 787 (1949). — **Verocay, J.,** Beitr. path. Anat. **48,** 1 (1910). — **Voß, W.,** Frankf. Z. Path. **49,** 138 (1935). — **Walther, H. E.,** Krebsmetastasen. Zürich 1948. — **Walzel, P.,** Arch. klin. Chir. **168,** 626 (1931) und Beitr. klin. Chir. **158,** 645 (1933). — **Westphalen, H.,** Virchows Arch. **110,** 29 (1887) und **114,** 29 (1888). — **Willis, R. A.,** Pathology of tumours. London 1948, S. 828ff. — **Wüst, G.,** Zbl. Path. **90,** 205 (1953). — **Zeitlhofer, J.,** Krebsarzt (Wien) **2,** 301 (1947). — **Zurhelle, E.,** in: Jadassohn, Hdb. Haut- u. Geschl.krkh. **12**/3, 807, 808 und 844 (1933).

Pathologische Erscheinungen an Knochen der Saurischier und Ornithischier (Dinosaurier).

(Eine Übersicht.)

Von **Hans Elmar Kaiser,** Rostock.

Mit 25 Abbildungen im Text.

Inhalt.

1. Morphologische und biologische Gegebenheiten während des Beginns der letzten, großen Aufspaltung der Saurier in der Zeit der Trias. Sie enthielt auch pathologische Umstände, die noch heute vergleichend pathologisches Interesse für den Kreis der Tetrapoden beanspruchen.

Die Saurier waren besonders charakteristische Tiere des Mesozoikum. Diese Tiere, die sich zu einem großen Formenreichtum entwickelten, sind für die vergleichenden Fragen der rezenten Biologie und Pathologie deshalb interessant, weil sich von ihnen die heutigen Reptile, die Säuger und Vögel ableiteten. Für die Entwicklung der Krankheiten ergeben sich aus ihrer Verwandtschaft wichtige Schlüsse innerhalb der Tetrapoden. Es resultieren wichtige Hinweise für die Vergleichsmöglichkeit innerhalb der rezenten Tetrapodenpathologie. Denn vom Perm bis in die Trias begann die letzte (außer Squamaten, also Eidechsen, Chamäleons und Schlangen) große, durch phylogenetische Entwicklungsvorgänge bedingte Umwälzung in der Paläopathologie, die zu den heutigen Verhältnissen führte. Im Verhältnis zur Gattungszahl (etwa 1700 Saurier) sind es erst wenige pathologische Saurierfunde, die wir kennen. Es ist aber äußerst bemerkenswert, daß wir, von der bisher ergiebigsten Fundstelle der Coelurosaurier (wovon das einzig vollständige Skelett dieser Tiere zusammengesetzt wurde) Halticosaurus liliensternii Huene, diese im folgenden beschriebenen und verhältnismäßig zahlreichen pathologischen Erscheinungen kennen.

In allergrößter Kürze sei an dieser Stelle einiges zur Nomenklatur der Saurier gesagt. Vom obersten Devon bis heute entwickelten sich aus den Crossopterygiern (Quastenflossern) die Saurier, welche wir in 26 Ordnungen gliedern. Bis auf eine Ordnung (Urodolomorpha — unsere heutigen Schwanzlurche), die aus einem früheren Zweig der Crossopterygierfische hervorgingen, entwickelten sich alle übrigen, die Eutetrapoda, aus den Osteolepiformes. „Letztere teilen sich auf Grund der zuerst angelegten Wirbel von Anfang an in zwei einander ähnliche Äste (Batrachomorphoidea und Reptilomorphoidea), deren zweiter am Ende der Karbonzeit durch grundlegende Änderungen, namentlich im Schädelbau, zwei weitere Äste (Theromorphoidea und Sauromorphoidea) hervorgehen läßt. Die Hauptverzweigungen finden also schon zu so früher Zeit statt. Die zweitrangigen Gabelungen gehen zu allermeist in der Triaszeit vor sich, großenteils schon zu deren Anfang, und nur im Squamatenstamm ist dies auf die Kreidezeit verschoben. Viele wichtige Linien hören schon vor Beginn des Jura und die meisten anderen am Schluß der Kreide auf. Im Tertiär und heute bevölkern hauptsächlich die in der Trias aus Sauriern hervorgegangenen warmblütigen Vögel und Säugetiere die Erde als höhere Tierwelt, nur wenige Reste der einstmals herrschenden Saurier sind noch übrig" (von Huene). — Den 4. Ramus der Sauromorphoidea teilt man in den ersten Subramus Archosauromorpha und den zweiten der Neosauromorpha. Zum ersten Subramus gehören die 3. Ordnung der Saurischia und die 4. Ordnung der Ornithischia. Auch die 5. Ordnung der heute noch lebenden Krokodile sei erwähnt, sowie die Ableitung der Vögel von den Pseudosuchiern (Unterordnung der 2. Ordnung Thecodontier des 1. Subramus). Ornithischia, Crocodilia, Pterosauria (6. Ordnung — 1. Subramus) und Vögel sind auf Grund des Skelettbaues mit den Thecodontiern, aus denen sie hervorgingen, engstens verwandt. In älteren paläontologischen Werken werden die Saurischier und Ornithischier als Dinosaurier vereinigt. Dies ist aber nicht exakt, da die Saurischier direkte Fortsetzung hochstehender Pseudosuchier in orthogenetischer Weise sind. Sie entstanden erst in der Obertrias. Die Ornithischier dagegen sind hochgradig umgeprägte, dem Krokodilursprung nahestehende Formen, die schon in früher Mitteltrias entstanden (von Huene). Die Tiere beider Ordnungen starben am Ende der Kreide aus.

2. Die praktische Untersuchung.

I. Die Untersuchung von Frakturen bei Dysalotosaurus Janensch, Halticosaurus liliensternii Huene und Plateosaurus plieningeri Huene.



a) **Beschreibung eines Falles von Dysalotosaurus. — Ein Corpus vertebrae mit einer Kompressionsfraktur.**

Bei dem nun zu besprechenden Wirbel handelt es sich um einen Corpus vertebrae des Dysalotosaurus. Das Auffälligste ist eine ringförmige, den Knochen außer der nicht verknöcherten Epiphyse, umgreifende Auftreibung. Sie ist an der einen Seite stärker ausgebildet. An dieser Auftreibung fällt bei genauerer Betrachtung eine in der Mitte derselben gelegene Linie punktförmiger Einkerbungen auf. An dem stärksten Teil der Auftreibung ist ein postmortaler Defekt, auch etwa in der Nähe der Einkerbungen, zu verzeichnen (s. Abb. 1—4). Auf der Seite der nicht verknöcherten Epiphyse befindet sich ein an einen Kantenbruch erinnernder, aber als postmortal zu deutender dreieckiger Gewebsabbruch. Als Diagnose



Abb. 1 zeigt einen ringförmigen Kallus am Wirbel des Dysalotosaurus von der einen Facies terminalis gesehen. (Etwas vergrößert.)



Abb. 2. Derselbe Wirbel ventrolateral gesehen, den postmortalen Gewebsabbruch und den Kallus zeigend.



Abb. 3. Dorsalansicht des Wirbels, den postmortalen Gewebsabbruch, die Epiphysenlinie und den Kallus zeigend.



Abb. 4. Der Wirbel zeigt in der Lateralansicht die Abwinkelung der beiden Facies terminales (klassischer Wirbelquetschbruch).

kann folgendes gesagt werden: Wegen der fehlenden Epiphysenverknöcherung hat es sich um ein jugendliches Tier gehandelt. Die ringförmige Bildung ist als Kallus, die punktförmigen Einkerbungen als die Linie einer Kompressionsfraktur zu deuten. Da bei jugendlichen Individuen eine Regeneration schnell einsetzt, ist das an der Epiphysenseite fehlende Gewebsstück als postmortaler Verlust zu bezeichnen, zumal noch weitere Sprünge, die ähnliche Verluste ergeben können, zu sehen sind. Wegen der schnell einsetzenden Kallusbildung und dem schnellen Heilen des Knochens ist die Bruchlinie nur noch so unvollkommen zu erkennen. Nach dem Kallus zu urteilen, muß der Bluterguß groß gewesen sein, z. B. im Gegensatz zu den noch zu beschreibenden Rippenbrüchen des Plateosaurus. Eine sich zeigende gegenseitige Verschiebung der Facies terminales cranialis et caudalis muß mit dem Bruch in Zusammenhang gebracht werden. Der Tod des Tieres dürfte nicht allzu lange Zeit nach dem Bruch erfolgt sein, denn sonst wäre der

Kallus, den man (obwohl sonst nur für alte Individuen und deren Zustände gebraucht) als einen vorübergehenden Kallus luxurians bezeichnen könnte, zurückgebildet gewesen.

Bei Brüchen, die im jugendlichen Alter entstehen, findet man nämlich eine so vollkommene Wiederherstellung des Knochens, daß nach Jahren von der Bruchlinie, ja überhaupt von dem Bruch fast nichts mehr zu sehen ist. Außerdem wäre die Epiphysenlinie noch verknöchert. Das stimmt mit der Ansicht überein, daß die von der Tendaguruexpedition gefundene Dysalotosaurusherde einem Sandsturm zum Opfer fiel und die Tiere plötzlich zugrunde gingen.

b) Die praktische Untersuchung bei Halticosaurus.

Bei dem von Rühle von Lilienstern im Jahre 1932 bei dem großen Gleichberg (Südthüringen) ausgegrabenen, von Friedrich von Huene beschriebenem Saurier (Tribus Eutetrapoda — 4. Ramus Sauromorphoidea — 1. Subramus Archosauromorpha, 3. Ordnung Saurischia, 1. Unterordnung Coelurosauria) handelt es sich nicht nur um das besterhaltene Skelett dieser Art, sondern es ist der bis jetzt am vollständigsten aus der Trias bekannte Coelurosaurier überhaupt. Gerade deshalb ist die Zahl der pathologischen Erscheinungen bei dieser Tierart überaus bemerkenswert.

Die Abb. 5 zeigt das montierte Skelett, wie es in der paläontologischen Sammlung Bedheim zu sehen ist.

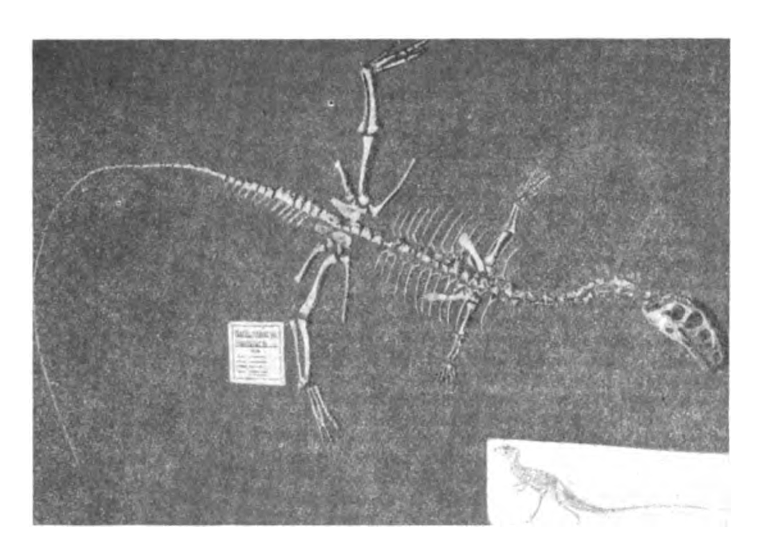


Abb. 5. Die Abbildung zeigt das montierte Skelett des Halticosaurus liliensternii Huene in der paläontologischen Sammlung Bedheim (Südthüringen). (Nach einer Photographie der Sammlung.) Die Länge des Tieres beträgt 5,50 m.

α) Ein Os ischium mit einer Längsfraktur.

Bei der genauen Betrachtung fällt einem eine Verkürzung des linken Os ischium auf (in Natur 2 cm). Diese Verkürzung kam durch eine einfache Fraktur, etwa in der Mitte des Knochens, zustande. Die dünne Beschaffenheit des Knochenstieles läßt das Zustandekommen eines Bruches besonders begreiflich erscheinen. Im Anschluß an die eingetretene Fraktur erfolgte eine gegenseitige Verschiebung der Knochenenden. Da es sich um einen schräg verlaufenden Bruch gehandelt hatte, war die Verkürzung durch die ansetzende Muskelwirkung leicht möglich. Die Bruchlinie, durch die die Knochenteile getrennt waren, ist deutlich zu sehen. Die Kallusbildung war mäßig. Es hat sich bereits um einen definitiven Kallus gehandelt.

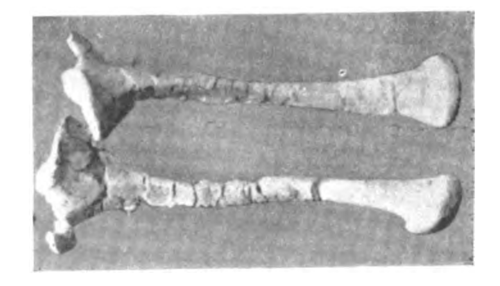


Abb. 6. Beide Ossa ischii des Halticosaurus liliensternii Huene abmontiert. Vorn das linke zeigt deutlich den Bruch, etwa in der Mitte des Knochens. Man sieht die alte Bruchlinie, die Verdickung durch den Kallus, sowie die Abknickung (etwa $^1/_6$).

Die Röntgenuntersuchung ergab, wie bei dem bisher in anderen Arbeiten untersuchten Material, die Übereinstimmung der makroskopischen und röntgenologischen Ergebnisse.



Abb. 7. An dem die Fraktur zeigenden Teil des Os ischium ist der Kallus besonders klar zu erkennen (etwa 1/6).

β) Ein Metatarsus mit einer Fraktur (Dislocatio ad axin). (Bemerkung über einen zweiten Metatarsus mit einer Fraktur von Halticosaurus.)

Wenden wir uns nun der Betrachtung einer Fraktur am Metatarsus III derselben Tierart zu. Zunächst eine Abbildung des pathologischen Knochens.



Abb. 8. Die Auftreibung durch den Kallus ist bei dem Metatarsus deutlich zu erkennen (etwa 1/3).

Bei diesem Exemplar ist die Lage der wiederverheilten Knochenteile für die Dislocatio ad axin charakteristisch. Allerdings trat an derselben Stelle ein postmortaler Bruch auf. Die postmortalen Bruchflächen des Knochens passen derart aufeinander, daß jeder Zweifel über die derartig wiedergegebene Zusammengehörigkeit der Knochenteile ausscheidet. Der Kallus war bereits wieder definitiv. Es war ein, wahrscheinlich durch traumatische Einwirkung entstandener, einfacher Bruch. An einem weiteren Metatarsus war ebenfalls eine Fraktur zu erkennen. Da keine neuen Besonderheiten auffielen, habe ich von der separaten Beschreibung abgesehen.

γ) Ein durch die Folgen eines Kantenbruches deformierte Vertebra cervicalis von Halticosaurus.

Sowohl bei dem bereits beschriebenen Fall von Dysalotosaurus, als auch hier bei diesem Exemplar, sind Stauchungsbrüche der Wirbelsäule in Form von Kanten- und Kompressionsfrakturen nicht verwunderlich, da derartige Stauchungen bei den aufrecht gehenden Tieren nur zu leicht vorkommen konnten.

Halticosaurus erreichte aufgerichtet eine Höhe von 3,20 m. Bei diesem Fall von Halticosaurus hat es sich im Gegensatz zu dem beschriebenen von Dysalotosaurus, um eine Mitbeteiligung des Zwischenwirbelgelenkes gehandelt. (Zunächst drei Abbildungen des normalen Vergleichsexemplars, sowie des pathologischen Knochens.)

Die 9. Abbildung zeigt in der Aufsicht auf die Facies terminalis cranialis des Corpus vertebrae und der Wirbelfortsätze (nicht mehr ganz erhalten) eine in Form einer Vergrößerung bestehende Deformierung, die sich auf der Abbildung des Wirbels an der linken Seite in Form einer lappigen, lateralen, nach caudal gerichteten Erweiterung kundtut. Von dorsal (Abb. 10) erkennt man ganz deutlich die seitliche Deformierung des Corpus vertebrae an seinem linken Rande. Auch von lateral (Abb. 11) ist die Deformierung in Form wulstartiger Verdickungen und Anschwellungen zu erkennen. Hierbei handelt es sich um die restlichen Erscheinungen nach einer Fraktur, die mit einer vorausgegangenen oder gleichzeitigen Entartung des Zwischenwirbelgelenkes vergesellschaftet war. Es scheint sich um einen Bruch an der Kante des Wirbels gehandelt zu haben. Derartigen Verletzungen gehen häufig Entartungen

der Zwischenwirbelgelenke voraus, wodurch die Elastizität der Wirbelsäule vermindert wird und es zu unphysiologischen Stoßübertragungen und so zu derartigen Brüchen kommt. Daß das Zwischenwirbelgelenk beteiligt war, geht aus der 9. Abbildung hervor. Bei diesem Bruch hat es sich um einen komplizierten gehandelt. Eine Arthritis muß außerdem neben einer Periostitis bestanden haben. So kamen diese Deformierungen zustande.

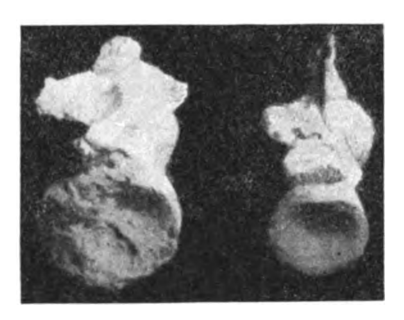


Abb. 9. Diese Abbildung zeigt am linken Wirbel, im Gegensatz zu dem gesunden rechten, die erkrankte Facies terminalis et Radix processus spinalis (etwa ½).



Abb. 10. Die Abbildung zeigt den pathologischen und einen normalen Wirbel von dorsal. Bei ersterem ist die lappige Deformierung, in der Abbildung oben, am Wirbel lateral, deutlich zu erkennen (etwa $^1/_3$).



Abb. 11. Auch diese Abbildung zeigt wieder den pathologischen und normalen Wirbel. An dem pathologischen erkennt man auf der Abbildung rechts, am Wirbel lateral, die Deformierung (etwa $^1/_3$).

Die Röntgenaufnahmen des gesunden Wirbels zeigten am auffallendsten die Einlagerung (schwarzer Fleck in der Mitte), sowie besonders an den Fortsätzen postmortale Sprünge. Für die Untersuchung ist aber die plastische Wiedergabe und das gleichmäßige Schattenbild wesentlich. Auch der Wirbelrand an den Facies terminales vertebrae war glatt. Die Abbildungen des pathologischen Wirbels von dorsal zeigten neben den eben genannten Erscheinungen, wie beim gesunden Wirbel, das Pathologische. Rechts zeigte sich in der Abbildung die ebenmäßig symmetrische Linie der Facies terminalis; links in der Abbildung die Auflockerung, Sklerorisierung, die ja immer auf entzündliche oder regenerative Prozesse hinweist, sowie die schnabelförmige Erweiterung am Objekt nach lateral. An der Wurzel dieses Auswuchses fiel ein postmortaler Sprung des einen, am Material nicht mehr ganz vorhandenen Processus auf. An der Spitze des Auswuchses war eine fleckige, sich nach medial fortsetzende Auflockerung zu erkennen. An der Aufnahme von lateral zeigten sich desgleichen wieder die Unterschiede der pathologischen und normalen Facies terminalis. Auf der Aufnahme unten, am ventralen Teil des Auswuchses sah man eine Aufhellung und Fleckenbildung. Diese ist als Beweis für die chronische Periostitis (Osteomyelitis), die sich im ehemaligen Bereiche der Verletzung entwickelte, anzusehen. Ich stellte diese Entzündung, auch des Gelenkes, bereits bei der makroskopischen Diagnose fest. Wie weit sie sich am Knochen nach dorsal ausbreitete, ist nicht mit absoluter Sicherheit auf Grund der Röntgenmethode festzustellen, da hier das Material massiger wird. Die Linie der Facies terminalis im Röntgenbilde, sowie die makroskopisch erkennbare Beschaffenheit des Knochens, sprechen aber für eine weitgehende Beteiligung des Zwischenwirbelgelenkes im Sinne einer gleichzeitigen Arthritis, nach der Entartung des Zwischenwirbelgelenkes, auf welche der Bruch zurückzuführen ist.

c) Die Feststellung von Frakturen bei Plateosaurus plieningeri Huene.

Zunächst sei ein Photo des montierten Skelettes der Sammlung Bedheim nach einer Aufnahme der Sammlung wiedergegeben.



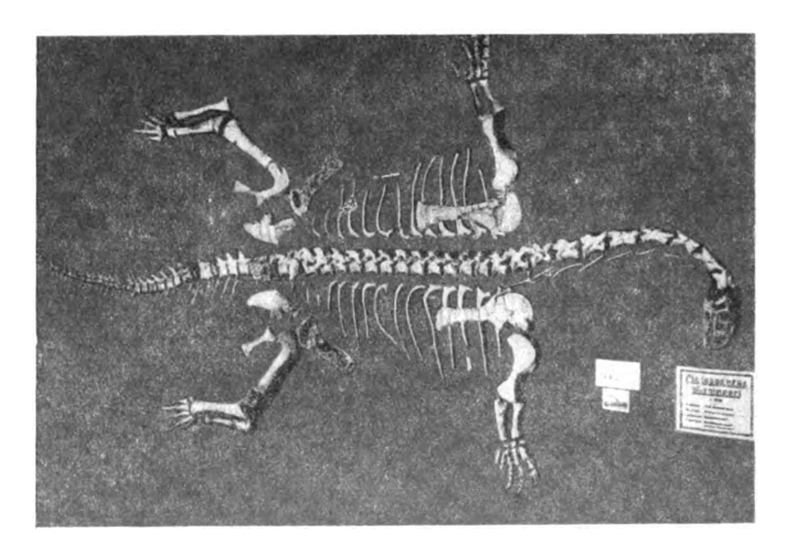


Abb. 12. Das montierte Skelett des Plateosaurus plieningeri Huene.

Auch bei dem zweiten, von Rühle von Lilienstern ausgegrabenen und von von Huene beschriebenem Großsaurier der Trias (Keuper), Plateosaurus plieningeri Huene, liegen einige pathologische Erscheinungen vor. Mit einer Länge von fast 8 m war Plateosaurus plieningeri einer der größten Saurier der Trias. Voll aufgerichtet erreichte er eine Höhe von 5,50 m. Er war ein Prosauropode des oberen Keuper, ein plumper primitiver Plateosauride.

α) Ein Teil der zehnten Rippe mit zwei Frakturen.

Zunächst sei der Teil einer zehnten Rippe mit zwei Frakturen besprochen. Auch heute finden wir bei Tieren, besonders häufig bei Ophidiern und Cetaceen, Rippenfrakturen, die meist durch traumatische Einwirkung der Artgenossen entstehen. Jedenfalls ist die doppelte Fraktur an der Rippe dieses Großsauriers sehr interessant. Die Bruchlinien laufen in entgegengesetzter Richtung, aber so, daß es gerechtfertigt erscheint, beide auf Grund einer traumatischen Einwirkung entstanden zu sehen. Es handelt sich jedesmal um eine Dislocatio ad longitudinam. Die Kallusbildung ist mäßig. An dem Bruch, der sich auf der Abb. 13 links befindet, ist eine auffällige Abwinkelung zu erkennen. (Man könnte es auch als eine Dislocatio ad latus der Rippe auffassen.) Der Kallus war ebenfalls bereits knöchern.

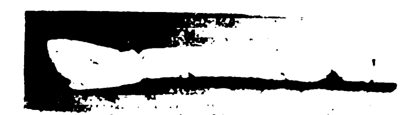


Abb. 13. Die doppelt gebrochene Rippe des Plateosaurus vom Sulcus costae aus gesehen (etwa 1/1)

β) Zwei weitere Rippen mit den Resterscheinungen nach Frakturen.

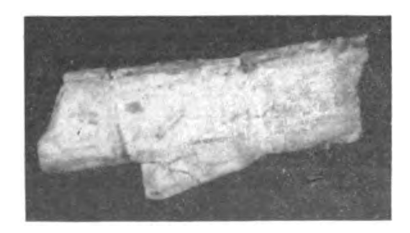


Abb. 14. Diese Abbildung zeigt eine weitere Rippe mit dem Restzustand nach einer Fraktur, in Form eines zackenartigen Auswuchses. — Osteophytische Erscheinung (Hyperostose) (etwa 1/2).



Abb. 15. Eine weitere Rippe von Plateosaurus mit den Restzuständen nach einer Fraktur (etwa 1/4).

Die erstere der beiden hier beschriebenen Rippen zeigt einen zackenartigen, osteophytischen Auswuchs. Bei Rippen findet man häufig dadurch, daß der Thorax als festes Gefüge Brüche förmlich selber schient, Selbstheilungen in normaler topographischer Beziehung. Ein solcher Fall liegt hier vor. Die zweite Rippe zeigt den Restzustand nach einer Fraktur in Form einer wellenförmigen Deformierung. Auch bei diesem Exemplar hat es sich um einen Bruch, der derartig wie der vorher beschriebene verheilte, gehandelt. Es war ein einfacher Querbruch. Die Bruchlinie ist am Material noch ganz gering zu erkennen. Durch eine minimale seitliche Verlagerung kam die wellenförmige Verschiebung zustande. Nach dem mäßigen Kallus zu urteilen, hat es sich um einen bei Todeseintritt schon lange bestandenen, abgeheilten Zustand gehandelt.

Anschließend sei noch einiges zur röntgenologischen Untersuchung zweier Rippen gesagt. Ein Teil der doppelt gebrochenen Rippe, sowie die in Abb. 14 wiedergegebene, wurden röntgenologisch untersucht.

Bei der Untersuchung der gebrochenen Rippe (s. Abb. 13) trat die schräglaufende Bruchlinie auch im Röntgenbild klar in Erscheinung. Die Aufhellung im Bereiche der Gewebsumwandlung war deutlich erkennbar. Von der Wiedergabe der Röntgenbilder wurde in dieser Arbeit abgesehen, da das Wesentliche im Druck nicht demonstrativ herausgekommen wäre.

An der Basis des zackenartigen Vorsprunges im Röntgenbild der in Abb. 14 wiedergegebenen Rippe war der ehemalige Rippenrand undeutlich zu erkennen. Der Bruch scheint in der Mitte der Basis der Zacke begonnen zu haben. (Verschwommenes Bild des ehemaligen Rippenrandes im Röntgenbild.)

II. Die Untersuchung weiterer pathologischer Erscheinungen bei Plateosaurus plieningeri Huene.

Dadurch, daß sich bei den Funden dieses triasischen Reptiles aus Südthüringen auch noch weitere pathologische Fälle außer den bisher beschriebenen Frakturen fanden, wird diese Arbeit als ein Beitrag zur Pathologie der Trias abgerundet und gewinnt auch für die Beschreibung paläopathologischer Infektionen und konstitutioneller Erkrankungen, Deformierungen, wie sie die Skoliose darstellt, an Bedeutung.

a) Wirbel des Plateosaurus, die auf eine stattgehabte Skoliose schließen lassen.

In diesem Falle sind die Abbildungen vorweggenommen.

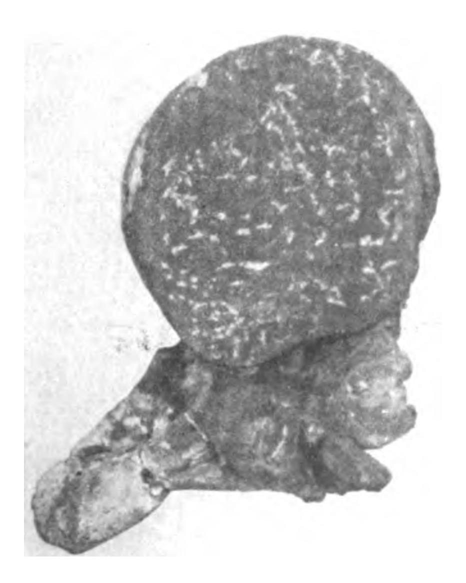


Abb. 16. Die Abbildung zeigt die vollständig erhaltene Facies terminalis eines Wirbels, welche die typische skoliotische Deformierung zeigt. Die Asymmetrie des Foramen vertebrae, des Arcus vertebrae und der Processus im Verhältnis zur Facies terminalis ist deutlich erkennbar (etwa 1/3).



Abb. 17. Die Lateralverdrehung des pathologischen Corpus vertebrae, eines weiteren Wirbels, ist in der Ansicht von ventrolateral auf die eine Facies terminalis zu sehen (etwa 1/3).



Abb. 18. Ein anderer, nach lateral verzerrter Wirbel die Facies terminalis, die Schiefstellung des Corpus, des Arcus und der Processus, speziell transversus zeigend. Die typisch skoliotische Torsion ist wieder deutlich zu erkennen (etwa ¼).

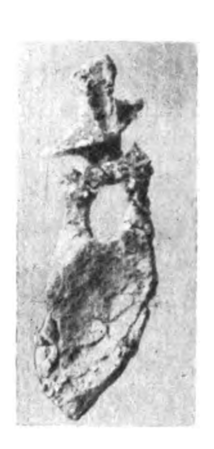


Abb. 19. Der Wirbel der Abbildung zeigt in der Ansicht auf die Facies terminalis caudalis die seitliche Verschiebung in fast noch stärkerem Maße als in der Ansicht auf die Facies terminalis cranialis. (Obere Abbildung.) (Etwa ¼.)

Besonders interessant erscheinen mir nun einige Wirbel mit skoliotischen Anzeichen. Die erste Abbildung zeigt eine vollständig erhaltene skoliotisch verzogene Facies terminalis eines Lumbalwirbels. Die Abb. 17 zeigt den einen Wirbelkörper mit typischen skolioseartigen Deformierungen, Verschiebungen. Die Neigung nach lateral ist deutlich zu erkennen. Noch deutlicher tritt die Verschiebung bei dem in Abb. 18 und 19 wiedergegebenen Wirbel zutage. Zunächst sei die Facies terminalis cranialis in Abb. 18 betrachtet. Der Arcus vertebrae ist schräg verzogen. Auch die Facies terminalis selbst und somit das ganze Corpus vertebrae zeigen die Deformierung. Es sei hier aber gleichzeitig auf den postmortalen Gewebsabbruch hingewiesen. Der Processus spinalis und auch die Processus articulares sind schräg gestellt und zeigen die Verschiebung. Der Wirbel erhält dadurch ein an einen Bogen erinnerndes Aussehen (Torsion). Letzteres ist besonders deutlich an der Abb. 19 zu sehen. Hier erkennt man die Verschiebung der Fortsätze, des Processus spinalis und des Foramen vertebrae. Es ist auch die seitliche Abbiegung des Corpus vertebrae zu erkennen. Die Abb. 20—22 zeigen einen weiteren deformierten Wirbel mit den Erscheinungen der seitlichen Wirbelsäulenverkrümmung. Dies tritt wieder am Foramen vertebrae, dem Corpus und den Processus transversii in Erscheinung. Ich möchte nun noch gleich die Frage der biostratonomischen Einwirkung bei diesen Wirbeln in Erwägung ziehen, obwohl folgende vier Punkte eindeutig dagegen sprechen: 1. Die deformierten Wirbel bilden mit den etwa 200 Stück normalen aus derselben Fundstelle (die Knochen waren in eine Bank eingelagert) eine Ausnahme. 2. Die Foramina müßten anders entstellt sein. 3. Die Querfortsätze müßten gepreßt sein und andere Deformierungen aufweisen. Die Wirbel dürften schwerlich durch Pressungen ein derartig gedrehtes Aussehen erhalten haben (Torsion). 4. Die Übereinstimmung der positiven Krankheitsfaktoren und der negativen, biostratonomischen Faktoren spricht gegen eine andere Beurteilung, z. B. im Sinne einer Pressung.



Abb. 20. Ein weiterer skoliotischer Wirbel des Plateosaurus von lateral (etwa $^1/_5$).



Abb. 21. Der Wirbel der vorigen Abbildung von cranial—lateral.



Abb. 22. Der letzte Wirbel noch einmal, aber mehr von ventral.

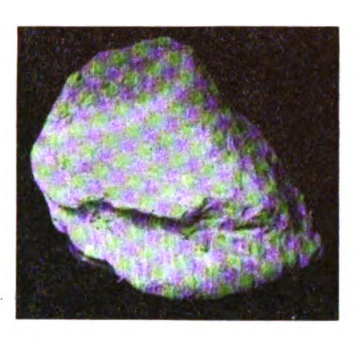


Abb. 23. Die Abbildung zeigt das proximale Ende der Tibia des Plateosaurus mit dem nekrotischen Bezirk von lateral (etwa $^{1}/_{3}$).

b) Eine Tibia mit einer Arthritis purulenta profunda von Plateosaurus.

Die Abb. 23—25 zeigen das proximale Gelenkende einer Tibia, mit den Erscheinungen einer rarefizierenden Periostitis auf Grund einer Arthritis. Nach der Tiefe des nekrotischen Verlustes zu urteilen, haben wir eine Arthritis purulenta profunda vor uns.

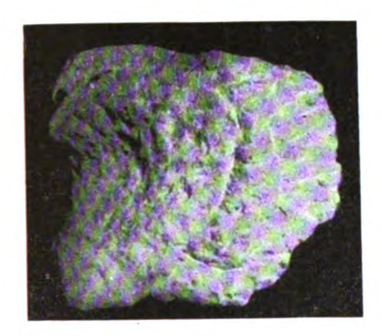


Abb. 24. Derselbe Knochen wie in der vorigen Abbildung von der Gelenkfläche aus gesehen. Die pathologischen Erscheinungen sind ebenfalls deutlich zu erkennen.

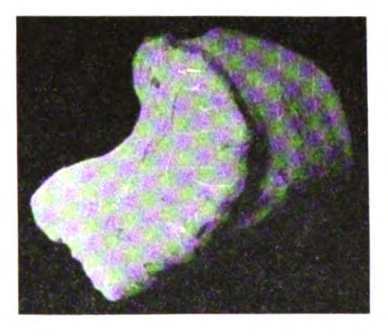


Abb. 25. Noch einmal derselbe Knochen von der Gelenkfläche gesehen, aber mehr von lateral.

Gleichzeitig damit war an der Gelenkfläche eine Ostitis im Gange. Im Gegensatz zu der vom Verfasser vor kurzem beschriebenen Arthritis purulenta profunda bei Stahleckeria potens Huene (Saurier: Anomodontier), hat es sich hier um eine Gelenkentzündung gehandelt, die sich nicht über die Gelenkkapsel hinaus ausbreitete.

Für die Arthritis charakteristisch ist auch der Gegensatz der Dimension (Querdurchmesser) des Schaftes und des Gelenkendes der Tibia. Der Schaft (nicht abgebildet) war verdünnt. Man erinnere sich an den plumpen Knochenbau der Plateosauriden, ja der Pachypodosauria, im Gegensatz zu den zierlichen Knochen der Coelurosauria, wie Halticosaurus.

III. Bedeutung der Röntgenmethode für die Pathologie der Saurischier und Ornithischier.

Die Röntgenmethode zur Erforschung pathologischer Zustände der Saurischier und Ornithischier bietet wichtige Beiträge zum Ausbau der Paläopathologie der Epochen. Es ist die einzige Möglichkeit, große Materialmengen dieser paläontologisch so interessanten Tiergruppe zur Feststellung regenerativer und entzündlicher Prozesse zu überprüfen, durch die die Sklerorisierung im Röntgenbild bedingt ist.

Auf Grund bisher unveröffentlichter Versuche des Verfassers kann gesagt werden, daß die Möglichkeit der Durchleuchtung voluminöser Materialien auch gegeben sein wird. Die bisherigen Versuche mit 5 mmA bei verschiedenen Epochen waren gut, und große Apparate können bis 20 oder 30 mmA heraufgehen. Dies würde uns ermöglichen, auch die voluminösen Knochen

großer Formen zu untersuchen. Es handelt sich bei diesem Punkt um eine der größten Schwierigkeiten der Paläoröntgenologie.

Anschließend ein kurzer Rückblick auf die veröffentlichten Röntgenergebnisse: Die Röntgenbilder zeigen folgende, die Fossilisation, die Erhaltung des Gewebes und die pathologischen Erscheinungen betreffenden Ergebnisse, die hier zusammengefaßt seien.

1. Fossilisierungs- und Erhaltungsfragen:
   a) Im Gegensatz zu früher untersuchtem tertiärem Material erfolgt bei diesem Dinosauriermaterial keine Wiedergabe der Knochenstruktur als solcher.
   b) Postmortale Sprünge, Risse, die makroskopisch pathologische Erscheinungen (Frakturen) vortäuschen könnten, werden genauestens als solche wiedergegeben. Ebenso klar tritt die Frage der Zusammengehörigkeit von Materialteilen in Erscheinung.
2. Die plastischen Aufnahmen sind in pathologischer Hinsicht befriedigend. — Die pathologischen Erscheinungen stehen in der Deutlichkeit der Wiedergabe bei tertiärem Material nicht nach.

3. Die entwicklungsmäßigen Beziehungen der Pathologie der Saurischier und Ornithoschier zur rezenten Pathologie.

Für die Entwicklung der Krankheiten ist die systematische Stellung der einzelnen (betroffenen) Arten und Gruppen der jeweiligen Epochen von grundlegender Bedeutung. Deshalb habe ich in dieser Arbeit auch von Saurischiern und Ornithischiern gesprochen (nicht von Dinosauriern), da diese bisher als Dinosaurier zusammengefaßten Gruppen von verwandtschaftlich verschiedenen Stellen (im System) und zu verschiedenen Zeiten ausgingen.

Die Saurischier sind die Fortsetzung hoch entwickelter Pseudosuchier, während die Ornithischier stark umgewandelte Formen sind, die dem Krokodilursprung nahestehen.

Die Saurischier entstanden in der Obertrias, die Ornithischier in der früheren Mitteltrias. Bevor ich die Erscheinungen der paläozoischen und mesozoischen Vertebratenpathologie an Hand einer Übersicht beleuchte, sei ein Schema (unserer Kenntnis) der damaligen pathologischen Verhältnisse gegeben.

Wie aus der folgenden Übersicht und dem Schema hervorgeht, kennen wir aus der Saurierpathologie der paläozoischen Epoche unter anderem bei den angegebenen Tiergruppen folgende Krankheiten: Von den Mosasauria (Pythonomorpha), Peycosauria (Edaphosaurus, Sphenacodon) und anderen sind Frakturen, Osteomyelitiden, Zahnerkrankungen und Alveolarerkrankungen bekannt.

Von Knochen der Anomodontia, Plesiosauria, Parasuchia, Coelurosauria, Carnosauria, Plateosauria, Sauropoda, Ornithischia und anderen Sauriern des Mesozoikum kennen wir Arthritiden, komplizierte und unkomplizierte Frakturen, Osteomyelitiden, Periostitiden, Tumoren, Nekrosen, skoliotische Erscheinungen, Pachyostosen, Hyperostosen usw.

Störungen der Knochenbildung, arthrophische Erscheinungen, pathologische Erscheinungen des Knochenumbaues wie Osteomalacie, Ostitis deformans Paget, Osteodystropha fibrosa generalisata, Osteodystropha fibrosa localisata sind dagegen bei Sauriern nicht bekannt. Im Tertiär wurde aber auch Osteomalacie nachgewiesen (eozäner Carnivore). Die Feststellung der Umbauerkrankungen der jüngsten Epochen gehört aber nicht in den Rahmen dieser Arbeit.

Man muß die Frage des Aussterbens der Saurischier und Ornithischier und anderer Gruppen, speziell in pathologischer Hinsicht, im Auge behalten. Ohne die Beachtung der phylogenetischen Verwandtschaftsverhältnisse, als Grundlage der Entwicklung der Krankheiten, würde die Paläopathologie eine für die rezente Pathologie bedeutungslose Disziplin bleiben. Man darf die Folgerung nicht außer acht lassen, daß nicht nur die systematische Verwandtschaft der rezenten Organismengruppen in morphologischer Beziehung auf der Phylogenie beruht, sondern daß auch die Unterschiede der Artspezifität der Körpersubstanzen sich phylogenetisch entwickelten. Für letztere Verhältnisse fehlt jede exakte, phylogenetische Forschung der fossilen Überlieferung. Erst auf all den komplizierten

Übersicht der

	Urodelomon
Quartär	
Tertiär	Urodela
Kreide	Gymnophiona
Jura	
Trias	
Perm	...phori
Karbon	
Devon	
Obersilur (Gotlandium)	

Teilprozessen des phylogenetisch-apathologischen Geschehens basierte die pathologisch-phylogenetische Entwicklung, als deren Zeugen wir die pathologisch-anatomischen Fossilien vor uns haben.

Es ist auch interessant das Auftreten der pathologischen Erscheinungen von seiten einer speziellen Phylogenie der Konstitution zu betrachten. In bezug auf die Knochenbrüche und andere nicht infektiöse Erkrankungen werden wir bei gewissen speziellen Formen derselben, z. B. bei Kantenbrüchen der Wirbelsäule, ein mehr mit der Konstitution zusammenhängendes Schwanken der Häufigkeit in den verschiedenen Zeitabschnitten finden. Für eine Statistik derartiger, in den Epochen aufgetretener Erkrankungen wird eine besondere Aufmerksamkeit den sekundär aufgetretenen Erscheinungen der Konstitution der Tiere zuzuwenden sein.

So haben wir bei der 2. und 3. Unterordnung der Ornithischia, den Ponderopoda (von primitiven bipeden Ornithopoden [1. Unterordnung der Ornithischia, zu denen auch Dysalotosaurus gehört], abstammend) z. B. Triceratops und den Thyreophora, z. B. Stegosaurus, sekundär quadrupede Formen vor uns. Ein derartiger Wechsel der Gangart hat gewiß einen Einfluß auf die Häufigkeit des Vorkommens von Stauchungsbrüchen bei phylogenetisch auseinander abgeleiteten Formen gehabt. In anderer Hinsicht mag dagegen der zierliche Knochenbau der 1. Unterordnung der Saurischier, der Coelurosaurier (siehe Os ischium des Halticosaurus), gegenüber den starkwandigen Knochen der 2. Unterordnung der Pachydosaurier (z. B. der Prosauropoden, Plateosaurus) ein gewisses Inklinieren gegenüber bestimmten Erscheinungen zur Folge gehabt haben. Es werden sich für die Diagnose (der weiteren paläopathologischen Forschung) wichtige Schlüsse auf Grund der genauen, anatomischen Kenntnisse bei anfangs schwer zu erklärenden Fällen ziehen lassen; wie es in dieser Arbeit bei der Arthritis des Plateosaurus möglich war. (Auffällig verdünnter Schaft der Tibia – Atrophie? – gegenüber dem sonst plumpen, primitiven Knochenbau der Tiere.)

Wie aus dem Schema andeutungsweise hervorgeht, war die Artenzahl und der Formenreichtum der Saurier sehr groß. Ein Teil dieser phylogenetischen Entwicklungsabläufe dieser Tiere führte in das Tertiär und die Gegenwart zu den heutigen Tetrapoden. Andere Gruppen, wie die Saurischier und Ornithischier überschritten die Grenze zum Tertiär nicht, sie starben in der Kreide aus. Selbst wenn Umwelteinflüsse und konstitutionelle Faktoren hierbei einen entscheidenden Einfluß hatten, muß darauf hingewiesen werden, daß diese Einflüsse nicht ohne Umgehung eines pathologischen Zustandes dieser Tiere zu ihrem Untergang geführt haben können.

Wenn wir die Klarheit und den ausgeprägten Charakter der Fälle von Arthritiden, Periostitiden usw. der Saurier aus Perm, Trias, Jura und Kreide bedenken, muß gefolgert werden, daß es sich um Infektionen handelte, die keine phylogenetisch neue Anpassung der Erreger an das Gewebe darstellten. Gleichzeitig wird es sich um Reaktionen phylogenetisch lange bestandener Gewebe gehandelt haben. Diese Folgerung stimmt mit dem ersten Auftreten des Knochengewebes im Silur-Devon überein. Es kommt aber noch ein chronologischer, das eben Gesagte bestätigender Faktor hinzu: Das Alter der Erde wurde auf 2½ Milliarden Jahre geschätzt. Nach neuesten Forschungsergebnissen dürfte die Erde noch wesentlich älter sein. Gegen diese Epoche ist der Zeitraum von im Mittel 200 Millionen Jahren gering. Es muß aber bedacht werden, daß diese hier beschriebenen Zustände fast am Ende dieser gewaltigen Entwicklung liegen. Man bedenke dabei auch die Höhe der Organisation dieser Tiere und ihre darauf gegründete Stellung im System. Die Anfänge pathologischen Geschehens müssen noch hunderte Millionen Jahre früher angenommen werden. Bereits vor der paläozosichen und mesozoischen Epoche, im Algonkium, mag der Beginn der Avertebraten- und Phytopathologie zu suchen sein.

Zusammenfassung und Ausblick: Es wurden neue Krankheitsbilder von Saurischiern und Ornithischiern aus Trias und Jura beschrieben. Auf Grund der bisherigen Versuche dürfte sich die Röntgenmethode für die Untersuchung pathologischer Zustände dieser Tiere weitgehend ausbauen lassen. Abschließend wird auf die Bedeutung der Paläopathologie dieser Zeitepochen für die rezente vergleichende Pathologie der Tetrapoden hingewiesen. Verwendet wurde Originalmaterial aus dem Museum für Naturkunde zu Berlin (Dysalotosaurus) und der paläontologischen Sammlung Bedheim (Halticosaurus und Plateosaurus). Die Lichtbilder wurden aufgenommen von Ilse Lemmerich, Rostock.

Kurze Übersicht über die Erkrankungen der Saurischier und Ornithischier (Dinosaurier).

Bemerkung zur Einteilung: Um die Möglichkeit eines übersichtlichen Vergleichs zur rezenten Knochen- und Gelenkpathologie zu geben, wurden bereits die von der rezenten Pathologie bekannten, bei Saurischiern und Ornithischiern bisher aber nicht festgestellten Erkrankungen erwähnt. Daraus ist auch die Vielfältigkeit der bisher festgestellten pathologischen Erscheinungen dieser Organsysteme bei Saurischiern und Ornithischiern besonders deutlich zu ersehen. (Rückschluß auf die Pathologie der anderen Organsysteme dieser Tiere!) Es muß noch bedacht werden, daß auch von den Erkrankungen dieser Organsysteme, z. B. den Knochen, auf die Erkrankungen anderer Organsysteme bei vorweltlichen Tieren geschlossen werden kann. (Siehe Literaturangaben des Verfassers.) Der pathologische Rückschluß auf andere Organsysteme ist also nicht nur theoretisch spekulativ möglich, sondern auch praktisch und wird sich in letzterer Beziehung weiter ausbauen und vervollkommnen lassen. — Die Einteilung der Erkrankungen erfolgte alphabetisch.

I. Knochenerkrankungen der Saurischier und Ornithischier.

1. Deformierungen des Skeletts bei Plateosaurus plieningeri Huene — Skoliose.
2. Entzündungen.
   a) Osteomyelitiden: Plateosaurus plieningeri Huene.
   Halticosaurus liliensternii Huene.
   b) Periostitiden. Brachiosaurus brancai Janensch — Rippe.
3. Frakturen.

Einteilung.

I. Unvollständige Frakturen.
1. Fissuren (Knochensprünge oder Spalten). — Möglichkeit der fossilen Überlieferung äußerst gering.
2. Infraktionen (Einknickungen) treten besonders an Rippen und Schädeln auf. Brachiosaurus brancai Janensch — Rippe.

II. Vollständige Zusammenhangstrennungen.
A. 1. Einfache Knochenbrüche — Rippe des Apatosaurus. Os ischium des Halticosaurus liliensternii usw.
2. Mehrfachbrüche, z. B. Rippe des Plateosaurus.
3. Splitterbruch
4. Konquarrationsfraktur } paläopathologisch schwer nachweisbar.
5. Impressionsfraktur

B. Besonders klar ist die paläopathologische Erkennungsmöglichkeit für die Einteilung der Brüche nach der Richtung der Bruchflächen: Quer- (Apatosaurus, Dysalotosaurus usw.), Schief- (Plateosaurus usw.), Schräg-, Längs-, Spiralbrüche usw.

C. Einteilung in unkomplizierte und komplizierte Brüche: Erstere sind sehr häufig nachgewiesen, letztere kennen wir in Form klarer Fälle (z. B. von der Rippe des Brachiosaurus oder einem Wirbel des Halticosaurus).

Ursachen. (Mit Vorsicht zu folgern!)

1. Traumatische Einwirkungen (Schläge, Stoß, Sturz). Im Zusammenhang mit ökologischen, geologischen Feststellungen oder auf Grund besonderer pathologischer Verhältnisse kann es auch in dieser Hinsicht zu exakten Feststellungen kommen.

Für einen Fall der Übereinstimmung pathologischer Ergebnisse mit geologischen Folgerungen sei an die Annahme über den Untergang der Dysalotosaurusherde gedacht. In Übereinstimmung mit dem übermäßigen Kallus des gebrochenen Wirbels bei dem Tier und der gleichzeitig fehlenden Epiphysenverknöcherung steht die Folgerung des plötzlichen Todes der Tiere durch einen Sandsturm.

Als Beispiel besonderer pathologischer Verhältnisse, die sich mit ökologischen Folgerungen decken, sei an die osteophytischen Erscheinungen im Bereiche der Infraktion, der Rippe von Brachiosaurus brancai erinnert. Die Lage in situ spricht für eine offene, infizierte Wunde, die durch stumpfe Gewalt entstand. Es ergibt sich die Übereinstimmung mit der Annahme der Einwirkung anderen Sauriern auf Grund damaliger Umweltverhältnisse, die eine andere Erklärung schwerlich zulassen.

2. Heftige Muskelwirkung des eigenen Körpers (myogener Krampfbruch). (Bisher nicht bekannt. Paläopathologische Feststellung wäre unter Umständen möglich.)

3. Teils in inneren Bedingungen (namentlich in die Widerstandsfähigkeit herabsetzenden Knochenerkrankungen, wobei allerdings Traumen oder Muskelkontraktionen den eigentlichen Anlaß geben) liegende Ermüdungsbrüche. Knochendegenerationen sind paläopathologisch, aber nicht bei Sauriern bekannt.

Der allgemeine Nachweis intravitaler oder postmortaler Entstehung der Frakturen.

1. Makroskopisch sichtbare Vereinigung von Knochenenden. (Röntgenologische Nachprüfung zur Erhärtung der Diagnose.)
2. Knöcherne Vereinigung. — Meist Bedingung für die Sicherheit der Diagnose von 1, wenn man von besonderen biostratonomischen Zufälligkeiten absieht.
3. Kallusbildung. — Paläopathologisch deutlich erkennbar und von postmortalen Erscheinungen abgrenzbar.
4. Stellung der Bruchenden. (Paläopathologisch sehr klar nachweisbar, wie in den hier beschriebenen Fällen erneut gezeigt wurde.)
   a) Dislocatio ad axin — winkelige Stellung — Halticosaurus liliensternii Huene — Metatarsus.
   b) Dislocatio ad latus, seitliche Verschiebung, Halticosaurus — Os ischium.
   c) Dislocatio ad longitudinam (in Längsrichtung verschoben) — besondere Häufigkeit dieser Fälle — Brachiosaurus, Plateosaurus Rippen — Halticosaurus Os ischium. (Diesen Fall erwähnte ich bereits bei der Dislocatio ad latus. — Der Knochen ist nämlich seitlich verschoben und außerdem um 2 cm verkürzt.)
   d) Dislocatio ad peripheriam (wenn die Bruchstücke gegeneinander um die Längsachse verdreht sind). Bei Dinosauriern bisher nicht nachgewiesen.
   e) Gomphosis, Einkeilung. (Bei Längsverschiebung ineinander eingeschoben.) Bei Sauriern nicht nachgewiesen.
   f) Entfernung unter Bildung einer Bruchspalte. (Die hierhergehörigen Erscheinungen sind paläopathologisch schlecht nachweisbar, wenn man von besonderen biostratonomischen Gegebenheiten und der Paläoröntgenologie absieht.) Bei Sauriern nicht nachgewiesen.
   g) Ausheilungs- und Anpassungsvorgänge.
      1. Proliferation spindelförmiger Zellen (Kallus). Man unterscheidet: periostalen, intermediären und endostalen Kallus. Die Diagnose ist paläopathologisch durch Schliffe zu erbringen. Der Verfasser hält die Durchführung für überflüssig, zumal wertvolles paläopathologisches Material zerstört wird, ohne neue Tatsachen zu ergeben.
      2. Überführung des zellig fibrösen Kallus in knöchernen. — Der Kallus dient paläopathologisch zur Folgerung des Krankheitsablaufes, d. h. zur Folgerung, wie weit letzterer fortgeschritten war. Derartige exakte Folgerungen sind auch aus anderem paläopathologischem Material, also nicht nur Frakturen, abzuleiten. Die Methode wird durch die Anwendung des rezent-pathologischen, röntgenologischen Vergleichsmaterials (Aufnahmen) unterstützt. (Dadurch wird die Genauigkeit der Diagnose erhöht.)
      3. Möglichkeiten des Prozesses. Hierher gehören z. B. die Fragen der Verdünnung, Applanierung usw., die paläopathologisch sehr klar in Erscheinung treten. (Rippen von Brachiosaurus, Plateosaurus usw.)
5. Die nicht knöcherne Vereinigung ist paläopathologisch kaum zu erwarten, was aber nicht an der Unfähigkeit der Methoden unserer Wissenschaft, sondern an der Erhaltung liegt. (Bedeutung der Röntgenmethode für derlei Erscheinungen.) Bei Dinosauriern nicht bekannt.
6. Pseudoarthrosen. Bei Saurischiern und Ornithischiern nicht bekannt. Bei anderem paläopathologischem Material wurden jedoch auch hierhergehörige Erscheinungen beschrieben.

4. Geschwülste.

Nachgewiesen bei Apatosaurus (Hämangiom), Schwanzwirbel verbindend. (Osteom auch mesozoisch, aber nicht bei Dinosauriern.)

5. Hypertrophien (Hyperostosen).

Triceratops-Scapula.
Hierhergehörige Erscheinungen wurden auch bei anderen nicht zu den Saurischiern und Ornithischiern gehörigen mesozoischen Sauriern Notho- und Mosasauriern (Pythonomorphen) nachgewiesen.

6. Nekrosen.

z. B. Camptosaurus, Ilium.



II. Gelenkerkrankungen der Saurischier und Ornithischier.

1. Degenerationen.

Spondylitis deformans: { **Apatosaurus**, **Camarosaurus**, **Diplodocus**, **Tyrannosaurus** }

2. Entzündungen.

Apatosaurus
Cetiosaurus leedsi
Diplodocus
Plateosaurus

Derartige Erscheinungen wurden auch bei anderen Tieren der mesozoischen und anderen Epochen nachgewiesen.

Literatur.

Abel, O., Die Stämme der Wirbeltiere. Vereinigung wiss. Verleger. Gruyter & Co., Berlin-Leipzig 1919. — Ders., Paläobiologie und Stammesgeschichte. Verlag G. Fischer, Jena 1929. — Ders., Vorzeitliche Lebensspuren. Verlag G. Fischer, Jena 1935. — Ders., Tiere der Vorzeit in ihrem Lebensraum. Deutscher Verlag, Berlin 1939. — **Bolk, L., Göppert, E., Kallius, E., Lubosch, W.,** Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere. 5. Bd. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien 1938. — **Branca, W.,** Über die Saurier des Tendaguru. Naturwiss. Wschr. **1911,** 273. — **Dobberstein, J.,** Wesen und Aufgaben einer vergleichenden Pathologie. (Sitzungsbericht der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin 1951.) Berlin 1951. — **Dietrich, A.,** Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie. 8. Aufl. S. Hirzel-Verlag, Stuttgart 1948. — **Garrè-Stich-Bauer,** Lehrbuch der Chirurgie. 14. u. 15. Aufl. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949. — **Hennig, E.,** Die Entstehung der Dinosaurierlager. Sitz.ber. Ges. naturf. Freunde **1912,** 137. — **Henkels, P.,** Lehrbuch der vet.-med. Röntgenkunde. Berlin 1926. — **Herwig-Hamperl,** Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. 18. u. 19. Aufl. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950. — **Huene, Friedrich Freiherr von,** Saurischia et Ornithischia triadica („Dinosauria" triadica). Fossilium Catalogus Pars 4, 1904. — Ders., Ein neuer Coelurosaurier in der thüringischen Trias. Pal. Z. **16,** 145—170 (1934). — Ders., Vollständige Osteologie eines Plateosauriden aus dem schwäb. Keuper, in: Geol. u. Pal. Abhandl. N. F. **15,** H. 2 (1926). — Ders., Die fossile Reptilordnung Saurischia, ihre Entwicklung und Geschichte. Leipzig 1932. Monographien zur Geol. u. Pal. von Prof. Dr. Soergel. Serie I. — Ders., Die Saurierwelt und ihre geschichtlichen Zusammenhänge. Verlag G. Fischer, Jena 1952. — **Janensch, W.,** Brachiosaurus, der größte sauropode Dinosaurier aus der oberen Jura von Deutsch-Ostafrika. Forschgn. u. Fortschritte, **14** (1938). — Ders., Die systematische Stellung des Ornithopoden Dysalotosaurus aus den Tendaguru-Schichten. Neues J.b. Geol. u. Paläont., Monatshefte Nr. 9. Stuttgart 1950. — **Kaiser, H. E.,** Die Entwicklung der Osteomyelitis seit dem Perm. Monatsh. f. Vet.med. **1952,** Nr. 14. — Ders., Eine Arthritis purulenta profunda bei einem Anamodontier (Saurier) Stahleckeria potens von Huene aus der oberen Trias Brasiliens. Zbl. Path. **89** (1952). — Ders., Die Entwicklung der Zahn- und Kiefererkrankungen seit dem Perm. Zbl. Path. **90,** Nr. 7/8 (1953). — Ders., Fragen des Nachweises intravitaler Frakturen in der Paläopathologie. (Im Druck.) Monatsh. f. Vet.med. — Ders., Eine Rippe mit pathologischen Erscheinungen des Sauropoden Brachiosaurus brancai Janensch, dem größten Saurischier (Dinosaurier) des Tendagurumaterials aus der jüngeren Jura. — Ders., Eine Entzündung im Bereiche des Zwischenwirbelgelenkes mit einer Ankylosis fibrosa von Alces latifrons (dem Riesen- oder Breitstirnelch des Altdiluviums). (Im Druck.) Dtsch. tierärztl. Wschr. — **Kirschner, M., Nordmann, O.,** Die Chirurgie: Eine zusammenfassende Darstellung der Allgemeinen und speziellen Chirurgie. 2. Aufl., 3. Bd.: Die Chirurgie des Kopfes, des Rückens und der Nerven. Urban & Schwarzenberg, Wien 1948. — **Kuhn, O.,** Ornithischia. Fossilium Catalogus Pars **78** (1936). — Ders., Saurischia. Fossilium Catalogus Pars **87** (1939). — Ders., Paläozoologie in Tabellen. Jena 1940. — **Lang, Minna,** Die Lebewelt der Keuperzeit im Paläontologischen Heimatmuseum Bedheim. Natur und Volk. Frankfurt a. M., 1. Nov. 1936. — **Lilienstern, Hugo Rühle von,** Die Riesenechsen vom großen Gleichberg. Fränk. Heimat 17. Jahrg., Jan./Febr. Verlag Spindler, Nürnberg 1938. — Ders., Weitere Saurierfunde vom großen Gleichberg. Mitteilungen der Gemeinde der Steinsbergfreunde **3,** H. 1 (1938). — Ders., Die Saurier Thüringens. Verlag G. Fischer, Jena 1952. — **Moodie Roy Lee,** Two caudal vertebrae of a sauropodus Dinosaur exhibiting a pathological lesion. Amer. J. S. New Haven **41,** 530 (1916). — Ders., Status of our knowledge of Mesocoiz pathology. Bull. Geol. Soc. of Amer. **32,** 321 (1921). — Ders., The Palaeopathology of the Parasuchians. Sc. N. S. **56,** 417 (1922). — Ders., The Antiquity of Disease. The Univ. of Chicago Press **14,** Chicago 1923. — Ders., Paleopathology, an introduction to the study of ancient disease. University of Illinois Press Urbana, Illionis 1923. (Mit ausführlichen Literaturangaben bis 1923.) — Ders., Excess Callus following fracture of the fore foot in a Cretaceous Dinosaur. Ann. med. Hist. New York **8,** 73 (1926). — Ders., Spondylitis deformans of a crocodil from the

Pleistocene of Cuba. Ann. med. Hist. 8, 78 New York (1926). — Ders., An alveolar abscess in the mandible of an extinct mammal. Ann. med. Hist. New York 7, 280 (1926). — **Müller, A. H.,** Grundlagen der Biostratonomie. Abh. d. Dtsch. Akad. d. Wiss. zu Berlin. Kl. f. Math. u. Allg. Naturwiss., Jahrg. 1950., Nr. 3. Akad.-Verlag, Berlin 1951. — **Nieberle u. Cohrs,** Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. 2. Aufl. Verlag G. Fischer, Jena 1945. — **Pales, L.,** Paleopathologie et pathologie comparative. Masson & Cie., Paris 1930. — **Pitzen, P.,** Kurzgefaßtes Lehrbuch der orthopädischen Krankheiten. Berlin 1942. — **Romer, A. Sh.,** Vertebrate Paleontology. New York-Chicago-London 1952. — **Schinz-Baensch-Friedel,** Handbuch der Röntgenologie 1950. — **Schindewolf, O. H.,** Grundfragen der Paläontologie. Schweizerbartsche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1950. — **Schüller, J.,** Leitfaden der orthopädischen Krankheiten. J. A. Barth, Leipzig 1944. — **Thenius, E.,** Über Gebißanomalien und pathologische Erscheinungen bei fossilen Säugetieren. Sitzungsber. Österr. Akad. Wiss. Math.-naturw. Kl., Abt. I, 158. Wien 1949. — **Zittel, K. A.,** Grundzüge der Paläontologie (Paläozoologie). 2 (Vertebrata), 4. Aufl., bearbeitet von F. Broili u. M. Schlosser. München u. Berlin (Oldenbourg) 1923.

Kasuistische Beiträge zur Kenntnis der Geschwülste.

5. Multiple monomelische Ekchondrosis ossificans (Virchow).[1]

Von **Georg B. Gruber** (Göttingen).

Mit 9 Abbildungen im Text.

Ekchondrosen und Exostosen als Erscheinungen multipler und polytoper Mißbildungen des Menschen sind nicht ausgesprochen seltene Erscheinungen; aber es sind aus der Fülle solcher Möglichkeiten zweifellos angeborene kartilaginäre Exostosen nur selten im Schrifttum festgehalten worden. Heute ist man überzeugt davon, daß es sich um den Ausdruck einer ererbten Anomalie handelt. Im Einzelfall sind diese Einzelheiten nicht immer klar festzustellen, etwa weil die Auswüchse erst in späterem Alter von ihren Trägern bemerkt werden und weil anderseits Familien- und Sippen-Anamnesen fehlen. Gleichwohl sind Vorkommnisse von Ekchondrosen, wie die nachher zu beschreibende Beobachtung, bemerkenswert, weil ihre histologischen Verhältnisse bei aller Buntheit der Gewebsbildung, die Potenzen des skelettogenen Mesenchymgewebes gut zu erkennen geben.

Bei einer 31 Jahre alten Frau, die erst 10 Monate vor der Operation in ihrem rechten Oberschenkelbereich eine fremdartige Bildung fühlte, stellte man einen Tumor an der Innenseite des Oberschenkels fest, etwa 14 cm vom Kniegelenkspalt entfernt[2]). Seit 8 Monaten bemerkte sie ferner einen fast gleichgroßen, durch Betastung von außenher nicht scharf abgrenzbaren Tumor an der Außen- und Hinterseite desselben Oberschenkels, etwa in gleicher Höhe, d. h. etwa 17 cm oberhalb des Kniegelenkspaltes. Lediglich beim Sitzen verursachten diese Tumoren ein Druckgefühl. Wie sich später zeigte, war knapp oberhalb dieses Tumors noch ein etwa kirschgroßer dritter an der Außenseite, hinten am Femur gegeben. Beim längeren Gehen lösten sie eine spürbare Spannung aus. Die Patientin machte sonst einen gesunden Eindruck, ihr Gewicht hatte nicht abgenommen, ihr Appetit war gut. Irgendwelche Drüsenschwellungen bestanden nicht. Eine Prellung oder Stauchung des rechten Beines war nicht vorausgegangen.

Röntgenologisch ergab sich eine Topik der drei Tumoren, wie sie in der Handskizze (Abb. 1) von Herrn Dr. Krocker gezeichnet ist. Die fraglichen Bildungen saßen dem Femurschaft in breiter knöcherner Verbindung fest auf. Im übrigen löste sich der Knochenschatten innerhalb der Tumoren in unscharfe, zum Teil wolkige und schalige bis balkige Zeichnung auf, die nach der Peripherie hin immer mehr abnahm, so daß die äußere Begrenzung der Tumoren sich röntgenologisch kaum fassen ließ (Abb. 2).

1) Herrn Prof. Dr. Heinrich Müller (Mainz) zum 70. Geburtstag.

2) Herrn Dr. Peschel (Braunschweig) und seinem Oberarzt Dr. Krocker danke ich bestens für die klinischen Daten.



In zwei Terminen wurden die Tumoren ohne große Schwierigkeit vom Femur abgemeißelt. Beide waren, abgesehen von der breitbasigen Verbindung mit dem Oberschenkelschaft von zum Teil weichem, zum Teil derbem oder schwieligem Gewebe überzogen.

Am 9. April 1953 erhielt ich für feingewebliche Analyse den einen dieser Gewebskomplexe. Er war nach Form und Größe einem etwas platt gedrückten Hühnerei ähnlich, von sehr heller, gelbgrauer Farbe, größtenteils von einem ziemlich glatt erscheinenden Bindegewebsmantel überzogen. Dieser saß auf einer harten, zum Teil offenbar knöchernen Unterlage, indes der größere Teil des Gebildes auf dem unschwer mit dem Messer hergestellten Querschnitt, bzw. Querbruch makroskopisch an ein derbes Knorpelgewebe erinnerte (L. 137).

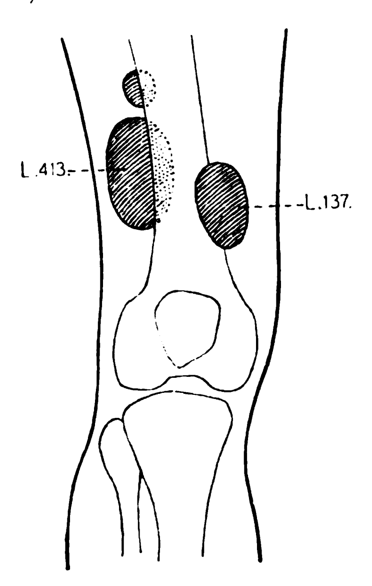


Abb. 1. Lageskizze der Tumoren (del. Dr. Krocker).

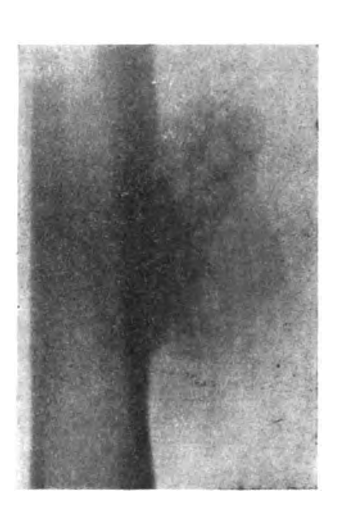


Abb. 2. Röntgenbild des seitlich und hinten gelegenen Gewächses am Femur (1/2 der nat. Größe).

Als sich bei mikroskopischer Durchsicht ergab, daß ein Sarkom nicht vorlag, exstirpierte Herr Dr. Krocker am 20. April 1953 den seitlich und nach hinten gelegenen größeren Tumor, auch er war von ovoider Form, maß 12×5×7 cm und schien bindegewebig umkapselt zu sein. Der Konsistenz nach erwies er sich als knorpelhart, seine Schnittfläche war etwa elfenbeinfarben, zum Teil faserig. Einige kleine Gewebshohlräume enthielten eine fadenziehende, wasserklare Flüssigkeit. Abgesehen von diesem Tumor wurden mir noch mehrere kleinere, pflaumenkern- bis kirschgroße, harte Gewebsstücke von gleicher Beschaffenheit übergeben. Sie stammten offenbar von der Abmeißelungszone; man erkannte mit freiem Auge, daß sie spongiösem Knochen aufsaßen (L. 413).

Nach Entkalkung und den üblichen Färbungen konnte die histologische Durchmusterung an Feinschnitten erfolgen. Sie ergab Einzelheiten, die in beiden exostotischen Geschwülsten sich gleich verhielten und daher hier zusammengefaßt wiedergegeben werden sollen:

Man kann von drei Zonen geweblicher Verschiedenheit sprechen. Wenn auch von der Basis her, dort wo die Tumoren dem Femurschaft aufsaßen, Knochenstrukturen unter der Außenlinie der gewölbten Bildung sich eine Strecke weit parallel der Tangente entwickelt hatten, wie dies das Röntgenbild zeigte, so überwiegt doch als Außenzone ein fibröses Gewebe, das recht erheblich genannt werden kann. Den größten Teil aber nimmt eine knorpelige Bildung ein, die gegen den Grund der Exostose durch unregelmäßig geordnete Verknöcherungsvorgänge und weiterhin durch mehr oder weniger massiven Knochen abgegrenzt wird. Aus dieser grundsätzlichen Dreiheit ergibt sich bereits die Diagnose der Tumoren als karti-

laginäre Exostosen; das waren freilich Exostosen oder wie Virchow gesagt hätte, ossifizierende Ekchondrosen von so unförmiger Gestalt, daß man sie nicht ohne Schwierigkeiten der Anschauung etwa als ektopische Epiphysenbildung sofort erkannt hätte.

Ungewöhnlich an dieser Beobachtung ist der Umstand der sehr späten Entwicklung der Auswuchsgeschwülste, wenn anders nicht, durch ihre ursprüngliche Kleinheit die Entwicklungsanomalie bis ins 31. Jahr der Patientin verborgen blieb. Daß in letzter Zeit noch Wachstumsvorgänge in den Tumoren geltend wurden, zeigte die feinere Analyse ihrer Gewebsverhältnisse ganz zweifellos. Auch ein Patient von Henting bemerkte erst Ende der dritten Lebensdekade ein Wachstum vorher unbemerkter Exostosen. Er war 34 Jahre alt, als man sie entfernte. (Vgl. auch Beobachtungen von Pels-Leusden und Stark.) — Sollte es sich bestätigen, was die Patientin angab, was wir aber doch nicht sicher wissen, daß

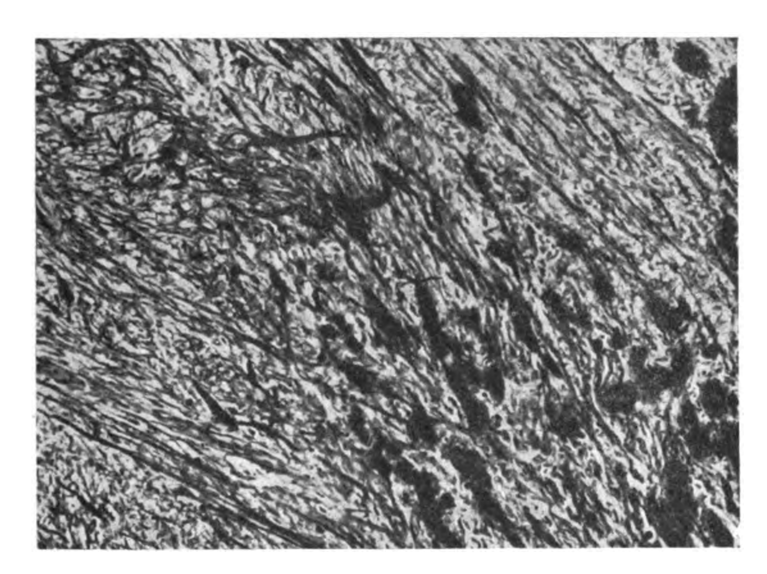


Abb. 3. Abschnitt der fibrösen Außenzone mit balkenartigen, klobig erscheinenden Aufquellungsstrecken.

die Trägerin dieser kartilaginären Exostosen ganz isoliert in ihrer Sippe über solche Auswüchse verfügte, wäre auch dieser Umstand ungewöhnlich, da ja multiple Ekchondrosen und Exostosen erblich bedingt zu sein pflegen. Auch der monomelische Befall ist auffallend. Es lohnte sich daher diese Beobachtung zu notieren schon aus klinisch-anthropologischen Gründen. Darüber hinaus spricht die Histologie solcher Ekchondrosen uns belehrend an:

Die feinere Analyse der Gewebsverhältnisse erwies sich in Hinsicht auf die Potenzen des Mesenchyms zur Differenzierung in verschiedene Qualitäten des Stützgewebes höchst ergiebig:

Die Außenhülle jener ganz verschieden dicken Abschnitte des fibrösen Anteils scheidet sich ziemlich scharf vom Perimysium externum der nachbarlichen Muskulatur. Sie besteht teils aus dichtfaserigem, teils aus lockerem, kapillarreichen Gewebe, also neigte sie da zur lockeren, netzigen Textur, dort zur mehr oder minder zellreichen, kollagenen Faserbildung. Wo dies der Fall ist, erscheint, wie Abb. 3 zeigt, dieses Gewebe in Faseranteilen gequollen, balkenförmig, unregelmäßig klobig. In diesen unregelmäßig verdickten, ja klumpigen Anteilen, die sich mit dem Rot der Pikrofuchsinmischung sehr leicht anfärben lassen, liegen völlig maskiert zunächst noch die gestreckten Stützgewebsfasern. Zwischen den verdickten und wie sich zeigt, verknöchernden kollagenen Zügen, Balken und Auftreibungen lockert sich das Stützgewebe zu feinfaserigem Knochenmark. Um die Balken herum schließen sich mehr oder weniger dicht, mehr oder weniger epithelähnlich gereiht osteoplastische Zellen an, die zunächst nur als Außenbesatz der klobigen Bälkchen imponieren, gelegentlich aber auch schon zum Einschluß in die zunehmend verbreiterte Masse dieses Osteoid-

gewebes kamen (Abb. 4 und 5). Auch Riesenzellen vom Typ der Ostoklasten traten bereits dann und wann in Erscheinung.

Ich möchte anmerken, daß ich gelegentlich auch sonst schon Vorkommnissen beginnender Vorverknöcherung aus dem Granulationsgewebe begegnete, deren fein verteilte kollagene Textur sich verbreitert hatte, aber eine allerfeinste Längsfibrillierung der nun erhaltenen Balken wahrnehmen ließ, die genau so, wie die balkig klobigen Anteile des obigen Falles von osteoplastischen Zellen umringt waren. Erst kürzlich zeigte mir Horst Schoen solche Veränderungen in einem skelettfernen produktiven Mesenchymgewebe eines Säuglings.

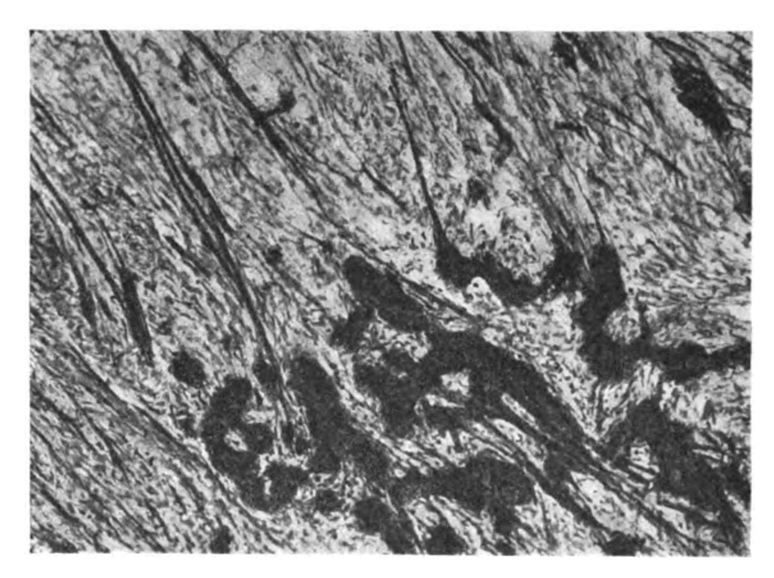


Abb. 4. Fibroplastische Knochenbildung.

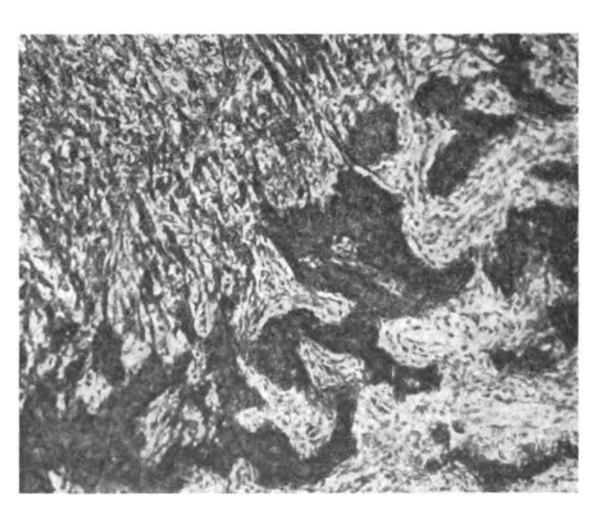


Abb. 5. Bildung von Knochen und Knochenmark aus dem kollagen-fibrillären und kapillarreichen mesenchymalen Gewebe heraus.

Auch in der jüngst von Feller mitgeteilten Beobachtung einer ossifizierenden Geschwulst der Uterusinnenwand handelte es sich nach Bildern und Beschreibung wohl um solch eigenartige Frühstadien der Verknöcherung in Form eines osteoiden Bälkchennetzes. Nach meiner Erfahrung kann man ihnen auch im Bildungsbereich der Muskelverknöcherungen begegnen, wenn man früh genug in diese Vorgänge Einblick zu nehmen vermag.

Es ist eine Aufgabe für die physiologischen Chemiker, zu klären, welche Veränderung am Stoffbestand dieser Fasern sich abspielte, die unter dem morphologischen Bild der Hyalinisierung dem Mikroskopiker hier ins Auge fällt. Daß dann außerdem Phosphatasen im Spiel sind, welche

die Verkalkung der Bälckchen einleiten oder vermitteln, das wissen wir. Es sind aber wohl nicht Phosphatasen allein, welche die ordentliche Knochenbildung vermitteln, denn im Fall der Rachitis soll zwar Phosphatase an gewissen Skelettorten nachweisbar sein, aber doch bleibt die Verkalkung aus (F. Hoff).

Wie gesagt, ist die Kapsel und das Gerüst der fraglichen Tumoren nicht überall fibrillär kollagen entwickelt; auch areoläre, netzige Gewebsanordnung findet sich, ja selbst mukoid-areoläre Textur ist da und dort anzutreffen. Manchmal scheint dies netzige faserarme Stütz-

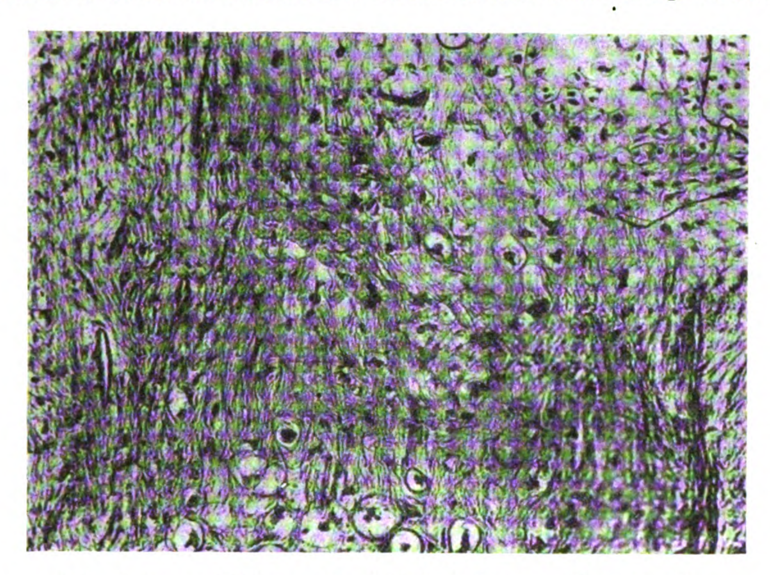


Abb. 6. Knorpelbildung mit reichlich kollagenem Fasereinschlag.

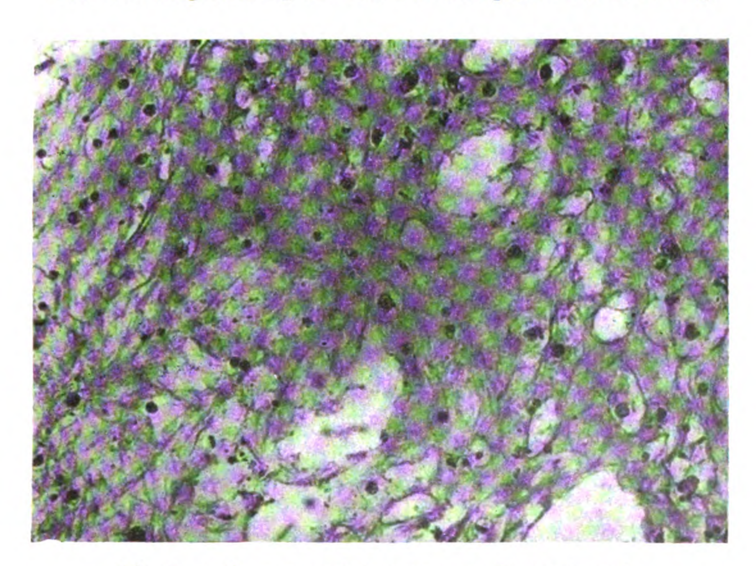


Abb. 7. Auflösungserscheinungen am Knorpelgewebe.

gewebe fast unvermerkt unter Verquellung und Verfestigung der Grundsubstanz und Abkapselung der Zellen in hyalinen Knorpel überzugehen.

Ferner fand sich im kartilaginären Gebiet der uns hier beschäftigenden Exostosen zu ganz geringem Anteil eine Ausbildung in feinfaserigem Knorpel (Abb. 6), zum überwiegenden Teil entwickelten sich aber die Mesenchymzellen zwischen den — wie oben beschrieben — klobig und balkig hyalinen, einst kollagenen Strängen des fibrösen Netzes zu Knorpelzellen, die dann in größer angelegten Kapseln in der hyalinen Grundmasse einer richtiggehenden kartilaginären Struktur schön ausgeprägt wurden. Im weiteren Gebiet waren solche Zellen zu ganzen Zell-

ballen in Knorpelhöfen vereint. Anderseits fanden sich aber auch Bezirke einer weiteren Verquellung und Auflösung (Abb. 7). Doch betrifft diese regressive Veränderung Zonen und Züge einer mehr schleimgewebigen als knorpeligen Differenzierung des Mesenchyms, dessen verschiedenartige Entwicklung dieser gewächsartigen Unregelmäßigkeit in ihrem Gesamtumfang zugrunde lag.

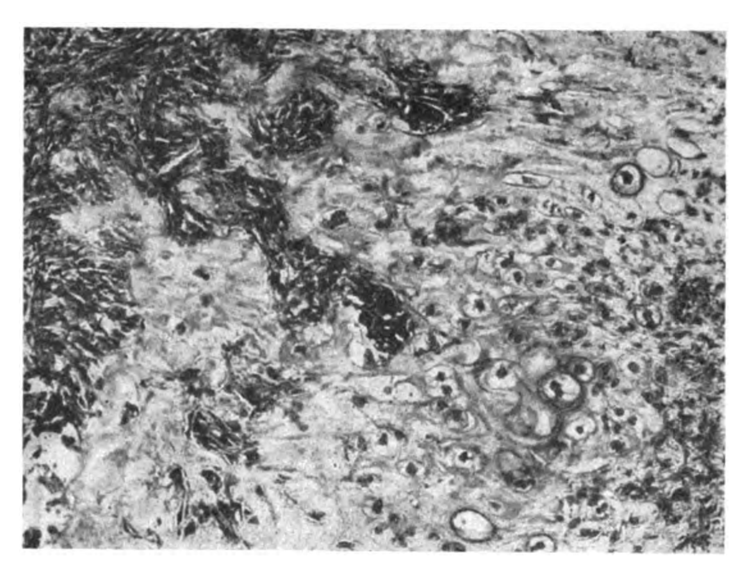


Abb. 8. Knorpelabbau durch Knospen mesenchymalen Gewebes. Die großen schwarzen Gebilde im Spitzenbereich der Knospen sind Chondroklasten.

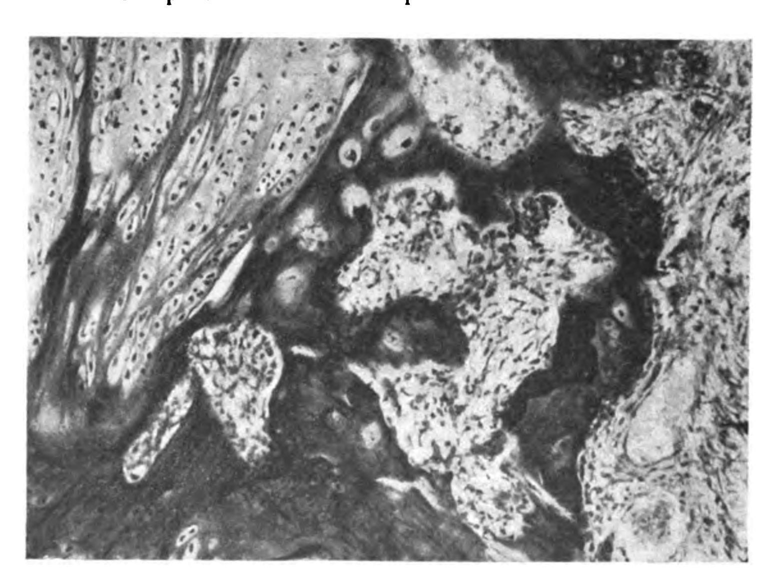


Abb. 9. Knochenanbildung im Grenzgebiet der enchondralen Aufschließung durch Markgewebsknospen.

Wie gesagt, waren die drei Gewebszonen der Exostosen nicht scharf gegeneinander abgegrenzt. So fand man gelegentlich mitten im Knorpelgebiet Züge kapillarreichen, faserigen Gewebes, die mit der Außenhülle in Verbindung standen. Von solchen gefäßreichen Zügen stammten auch die mancherlei schmalen oder breiten, mesenchymalen Gewebsknospen her, die wie bei irgendeiner enchondralen Verknöcherung am Werk waren, das Knorpelgewebe aufzubrechen und abzubauen (Abb. 8), um dann nicht an allen Stellen des fibrösen Abbaus, aber doch, je näher der Umbauort der Basis lag, um so unregelmäßiger aus der mesenchymalen Zellwiege heraus osteoplastisch Knochen aufzubauen (Abb. 9).

In Eduard Kaufmanns Lehrbuch (9. und 10. Aufl.) konnte darauf verwiesen werden, daß man in kartilaginären Exostosen oft viel eindringlicher und umfänglicher die Bilder enchondraler Ossifikation wahrnehmen könne, als im Bereich normaler Epihpysenwachstumszonen. Dafür bietet die oben mitgeteilte Untersuchung einen guten Beleg. Aber, was im Kaufmannschen Buch nicht ausgedrückt wurde, ist dies:

Das fein- und feinstgewebliche Studium solch ossifizierender Ekchondrosen bietet hervorragend Gelegenheit, sich von der prospektiven Potenz des mesenchymalen Gewebes zu überzeugen. Zwar betrachten wir hier aus der Gewebspotenz des Periostes herausgewachsene Gebilde. Aber jenes entwicklungsfähige Cambium der Knochenhaut bilden nur ein örtliches Sondergebiet der großartigen Einrichtung des mesenchymalen Muttergewebes. Auf engstem Gebiet kann man hier die Ausdifferenzierung in die verschiedenen Qualitäten seiner skeletogenen Potenz erkennen. Nebeneinander liegen allerlei Gewebe der verschiedensten statischen Bedeutung.

Und es ist bemerkenswert, an Hand solcher Präparate in das Umbaugeschehen skeletogenen Gewebes, soweit dies die morphologische Seite betrifft, tieferen Einblick gewinnen zu können. Daß dabei der Wunsch rege wird, den wir an den Biochemiker weitergeben müssen, mancherlei chemische Faktoren als Bedingungen oder Begleitumstände solchen „Wachsens“ und „Umbildens“ zu klären, liegt nahe. Ebenso nahe liegt es aber auch, solche Problematik nicht durch das scheinbar erklärende Wort „Metaplasie“ zu verdecken.

Literatur.

Feller, A., Wien. klin. Wschr. **65,** 770 (1953). — **Gruber, Gg. B., u. Brandt, L.,** Multiple Exostosen und Enchondrome. In Schwalbe-Gruber, Morphol. d. Mißbildungen III. Teil, 1. Abt., S. 396, 1937 (17. Lieferung). — **Henking,** Virchow Arch. **77,** 364 (1879). — **Kaufmann, Eduard,** Lehrb. d. spez. pathol. Anat. 9. u. 10. Aufl. 2. Bd., I. Teil, S. 1199, 1938. — **Pels-Leusden,** Dtsch. Z. f. Chir. **86,** 434 (1907). — **Schinz, Baensch, Friedl u. Uehlinger,** Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 5. Aufl. Bd. 1, Teil 1, S. 645. 1952. — **Stark,** Münch. med. Wschr. **1901,** 992.

Sitzungsberichte.

Vereinigung Pathologischer Anatomen Hamburgs.

Sitzung vom 7. Juli 1953.

Vorsitzer: S. Gräff. — Schriftführer: A. Manz.

1. Frau **I. Wrage:** Anatomische Befunde der dystrophischen Myotonie.

Es wurden die Befunde einer 48jährigen Frau mitgeteilt, die an den Folgen einer dystrophischen Myotonie gestorben war.

Die Patientin erkrankte 10 Jahre a. e. an einer kavernösen Lungentuberkulose, ein Jahr später traten die ersten Symptome der dystrophischen Myotonie auf. Im Laufe der Jahre entwickelte sich ein tabiformes Erscheinungsbild bei hochgradiger Muskeldystrophie und allgemeinem vorzeitigen körperlichen und geistig-seelischen Verfall. Der Exitus erfolgte nach Aspiration von Speisen.

Der Obduktionsbefund bestätigte bei makroskopischer und mikroskopischer Betrachtung die klinisch beobachtete Muskeldystrophie, die im Halsbereich besonders ausgeprägt war. Es fiel eine Beteiligung des Herzmuskels auf mit ausgedehnten disseminierten Schwielen bei nur geringer Koronarsklerose. Die Schwere des Krankheitsbildes wurde erklärt durch die hochgradige Atrophie aller inkretorischen Organe, die als Folge einer Zerstörung der Hypophyse durch tuberkulöses Granulationsgewebe anzusehen ist. Dieses griff über den Hypophysenstiel auf den hinteren Teil des Infundibulums über, ohne jedoch die vegetativen Kerne im Zwischenhirn zu erreichen. Das Gehirn und Rückenmark wiesen keine pathologischen Befunde auf. Eine unspezifische Riesenzell- und Epitheloidzellbildung in der Hypophyse konnte ausgeschlossen werden durch den Nachweis tuberkulöser Veränderungen in Lymphknoten (Mediastinum) und Leber.



Abschließend wurde diskutiert, wieweit die Hypophysenzerstörung ätiologisch oder pathogenetisch zur dystrophischen Myotonie gehört. Bei einer vorhandenen erblichen Anlage ist sie wahrscheinlich nur als verschlimmernder Faktor anzusehen. (Eigenbericht.)

Aussprache: **Heine.**

2. Herr A. **Rimpau:** Parasitenbefunde im Wurmfortsatz.

Bei drei Frauen (16, 30 und 64 Jahre) fanden sich im Wurmfortsatz Bandwurmglieder. Klinisch hatten nur in einem dieser Fälle Symptome einer mittelschweren Appendizitis bestanden.

Bei einer 27jährigen Frau mit chronisch redizivierenden appendizitischen Beschwerden wurde die Appendektomie eine Woche nach Abtreibung eines Bandwurmes durchgeführt; in der Lichtung des Wurmfortsatzes fanden sich viele Bandwurmeier.

Histologisch zeigte sich die Schleimhaut wechselnd reich an Eosinophilen; nur im letztgenannten Fall bestand geringe katarrhalische Exsudation, aber keinmal Zeichen akuter Appendizitis. (Eigenbericht.)

3. Herr E. **Kirsch:** Tetraplegie ungewöhnlicher Genese.

Makroskopische und mikroskopische Demonstration der Halswirbelsäule und des Rückenmarks eines 67jährigen Mannes, bei dem es durch Schlafen in sitzender Stellung mit stark vornübergebeugtem Kopf nach Alkoholabusus zu einem total verknöcherndem Bandscheibenprolaps zwischen 5. und 6. HW gekommen war. Es hatte sich eine Tetraplegie im Laufe der nächsten Wochen entwickelt. Tod nach 15 Monaten an Bronchopneumonie. (Eigenbericht.)

Aussprache: **Gräff, Scriba.**

4. Herr **U. Dembowski:** Morphologische Befunde bei einem Fall tödlicher Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung.

Es wird über eine tödliche Vergiftung durch Trinken von 250 ccm Tetrachlorkohlenstoff berichtet. Klinisch standen Kreislaufstörungen im Vordergrund, denen der Patient am 3. Tag erlag. Anatomisch Schäden der parenchymatösen Organe, besonders der Leber, der Nieren und des Herzens. In der Leber waren die zentralen Läppchenteile am stärksten geschädigt, die peripheren zeigten neben zahlreichen Doppelkernen reichlich Kernglykogen. (Eigenbericht.)

Aussprache: **Schumacher.**

5. Herr **L. Maahs:** Untersuchungen über die Zusammensetzung des Amyloids.

Zwecks Unterrichtung über die Zusammensetzung von Amyloid wurde die Ultraviolett-Absorption der Amyloidsubstanz bestimmt. Dazu wurden in mehreren Präparaten Messungen im Bereich von 2200—4000 Å durchgeführt. Die daraus resultierende Extinktionskurve zeigte eine weitgehende Übereinstimmung mit derjenigen der Serumglobuline, wie sie Caspersson veröffentlicht hat. Es ist daher die Annahme berechtigt, daß es sich beim Amyloid um extravasale Ablagerungen von Serumglobulin handeln könnte. (Eigenbericht.)

Aussprache: **Meyer-Arendt.**

6. Frau **W. Meyer:** Über einen Fall von Marmorknochenkrankheit.

Es wird ein Fall von Marmorknochenkrankheit bei einem 10 ½ Monate alten Knaben vorgestellt, der nach klinischem Verlauf und Erbgang nach der Einteilung von Schinz und Clairmont dem Erbtypus IV mit rezessivem polyphänen Erbgang und frühinfantilem malignen Verlauf zuzurechnen ist. Neben den Veränderungen der Marmorknochenkrankheit mit extramedullärer Myelopoese und Störung der endostalen und endochondralen Ossifikation (Typ Hässler-Krauspe) kommt in diesem Fall als Besonderheit eine Kombination mit renaler Rachitis hinzu. An den Nieren histologisch das Bild einer Glomerulonephrose; an den innersekretorischen Organen keine pathologischen Veränderungen, jedoch weist das Vorherrschen der wasserhellen Zellen in den Epithelkörperchen auf eine starke funktionelle Beanspruchung hin. (Eigenbericht.)

Aussprache: **Böhne, Krauspe.**

7. Herr **S. Gräff:** Erlebnisse aus der japanischen Medizin.

G. gibt einen Bericht über die japanische Forschung auf dem Gebiete der Medizin, insbesondere der pathologischen Anatomie, auf Grund eigener Erfahrung im Lande und betont die noch heute fühlbare innige geschichtliche Verbundenheit der Deutschen und Japaner in der medizinischen Forschung.



Arbeitsgemeinschaft der Rheinisch-Westfälischen Pathologen.

Bericht über die Sitzung vom 11. Juli 1953 in Düsseldorf.

Hörstebroek (Münster): Zur Frage der „abszedierenden retikulozytären Lymphadenitis mesenterialis" (Maßhoff).

Histologisch völlig gleichartige Lymphknotenveränderungen, wie sie **Maßhoff** als neuartige Form der mesenterialen Lymphadenitis beschrieben hat [Virchow. Arch. **323**, 664 (1952), Dtsch. med. Wschr. **78**, 532 (1953)], wurden von uns in den letzten zwei Jahren beobachtet. Die Lymphknotenveränderungen sind außerordentlich charakteristisch und bestehen in anfänglich zumeist kapselnahe, follikelschonend, in der Medulla gelegenen, ziemlich scharf begrenzten, knotenförmigen Retikulumzellwucherungen, die in ihrem Zentrum eine Neigung zu unregelmäßig gestalteten, rundlich bis landkartenartig zackig begrenzten Erweichungen haben. Diese Erweichungen sind von einigen neutrophilen Leukozyten und zumeist diffus und ziemlich dicht von basophilen, an Chromatinreste untergegangener Zellkerne erinnernden Körnchen durchsetzt. Ferner finden sich in unseren Fällen in den Erweichungen oft kleine, rundlich-ovale, scharf konturierte, einzeln oder gruppenförmig gelagerte, gelegentlich „knospende" Gebilde von der Größe eines $^1/_4$ bis $^1/_5$ eines Lymphozytenkernes. Gleichartige Gebilde wurden auch in uns von **Maßhoff** freundlicherweise zur Verfügung gestellten histologischen Schnittpräparaten seiner Fälle von abszedierender retikulozytärer Lymphadenitis mesenterialis gefunden. In den meisten Fällen ist in der Umgebung der Retikulumzellknötchen in der Medulla eine mehr oder weniger starke Infiltration mit Plasmazellen, in anderen mit Plasmazellen und eosinophilen Leukozyten nachweisbar. In den Retikulumzellknötchen werden gelegentlich einige mehrkernige Riesenzellen gefunden. Eine starke Durchsetzung der Erweichungszentren in den Retikulumzellknötchen mit Leukozyten haben wir nie, auch nicht in kleinen und offenbar ganz frischen Knötchen feststellen können. In vier Fällen wurden von uns in dem zugehörigen Lymphquellgebiet der erkrankten Mesenteriallymphknoten gleichartige, zentral erweichende, in der Submukosa der Darmschleimhaut gelegene oder die ganze Darmwand flächenhaft durchsetzende und verdickende, teilweise konfluierende Retikulumzellherde nachgewiesen, die in allen Einzelheiten den Herden in den Lymphknoten glichen (zweimal in der äußerlich intakt erscheinenden Appendix, einmal im unteren Ileum und einmal, hier besonders ausgedehnt in der Wand des Cökum). Diese Anordnung der histologischen Veränderungen in der Darmwand und in den regionären Lymphknoten, die auch **Maßhoff** ganz vereinzelt gesehen hat, ließ an eine infektiöse, herdförmige Retikulose mit einer Initialläsion in der Darmwand und einer sekundären, regionären Lymphknotenbeteiligung denken. Aber nicht nur in den Mesenteriallymphknoten, sondern an zahlreichen anderen Stellen des Körpers haben wir gleichartige Veränderungen, und zwar teils „Initialläsionen" mit zugehörigen Lymphknotenveränderungen, teils als Gewebsläsionen, ohne daß die zugehörigen Lymphknoten zur Untersuchung gelangten, teils nur als Lymphknotenveränderungen, wobei die Auffindung der vermuteten Eintrittsstelle der Infektion nicht gelang, gefunden. In fortgeschrittenen Fällen mit ausgedehntem Befall der Lymphknoten und stärkerer Eosinophilie kann das histologische Lymphknotenbild große Ähnlichkeit mit einer Lymphogranulomatose bekommen. Der dann zumeist immer noch deutlich fokale Charakter der Läsionen mit den Einschmelzungen, das zumeist lange Erhaltenbleiben der Lymphfollikel, der Nachweis der rundlich-ovalen Gebilde, der weitere klinische Verlauf sind hier dann die wichtigsten Kriterien, die gegen eine Lymphogranulomatose sprechen. Unsere Fundorte mit den beschriebenen Veränderungen waren die Nasenschleimhaut, die Tonsillen, die Halslymphknoten, die Mamma, die Achsellymphknoten, die Lungen, die Hiluslymphknoten, die Tube und die äußere Haut. Im ganzen verfügen wir bis heute über 51 derartige Beobachtungen. Davon war es in 14 Fällen durch nochmalige Exzisionen von weiteren, histologisch verifiziert gleichartig erkrankten Lymphknoten möglich, eine bakteriologische und mykologische Untersuchung durchführen zu können. In fünf verschiedenen Fällen, in einem Fall mit gleichem Ergebnis zweimal, wurden kulturell Pilze, und zwar zumeist Blastomyzeten, in einem Fall Oidium albicans und in einem weiteren Muskor gezüchtet. Auffällig war in unseren Fällen, daß, soweit wir durch Rückfragen feststellen konnten, in mehr als 50% eine eitrige, erfolgreich penizillinbehandelte Infektion der später nachfolgenden Erkrankung vorausgegangen war. Die von **Maßhoff** beschriebene neuartige Form der Lymphadenitis kommt somit auch an anderen Stellen im Körper und nicht nur in den mesenterialen Lymphknoten vor. Die gefundenen histologischen Veränderungen können durch eine Pilzinfektion bedingt sein. Histologisch ist eine ätiologische Diagnose der Lymphknotenverände-

rungen nicht möglich. Die morphologischen Veränderungen an den Lymphknoten sind von denen einer benignen Viruslymphadenitis und denen des Lymphogranuloma inguinale nicht sicher zu unterscheiden. Nach morphologischer Feststellung der an sich recht charakteristischen Lymphknotenveränderungen ist eine, über eine rein histogenetische Klassifizierung hinausgehende exakte ätiologische Diagnose nur durch myko-bakteriologische Untersuchungen und immunbiologische Teste möglich.

Kief (Münster): Über eine eigenartige intrauterin erworbene Säuglingspneumonie.

Demonstration einer intrauterin erworbenen Aspirationspneumonie, bei der die Lungenalveolen in allen Lungenabschnitten mit Erythrozyten vollgestopft waren. Die Blutgefäße waren stark erweitert, um die Gefäße fanden sich große Blutseen. Neben dem Blut lagen in vielen Alveolen in unterschiedlicher Verteilung recht ausgedehnte Aspirationsmassen. Ein erheblicher Anteil des aspirierten Materials bestand aus Fettsubstanzen. Nur vereinzelte Alveolen um größere Aspirationsherde enthielten geringere Mengen polymorphkerniger Leukozyten. Die Mutter des Kindes hatte während der Schwangerschaft keine Erkrankungen durchgemacht. Die Geburt dauerte 13 Stunden, unter der Geburt bestand kein Fieber. Die Fruchtblase war eine halbe Stunde vor der Spontangeburt gesprungen.

Unmittelbar nach der Geburt zeigten sich an dem Neugeborenen keine Auffälligkeiten. Zwei Stunden nach der Geburt bekam das Kind Anfälle von Asphyxie, die sich häuften und immer länger anhielten. Drei Stunden nach der Entbindung verstarb das Kind.

Als Ursache der Pneumonie wird angenommen, daß die Frucht unter der Geburt Fruchtwasser aspiriert, und daß der Fremdkörperreiz allein zu beginnenden pneumonischen Veränderungen geführt hat. Die in allen Lungenabschnitten vorhandene massive Blutung in die Lungenalveolen wird als Folge der durch die Aspirationsmassen und die beginnende Pneumonie aufgetretenen Asphyxie angesehen. Eine bakterielle Infektion wird für unwahrscheinlich gehalten.

Mohr (Münster): Tödlich verlaufende Agranulozytosen nach Irgapyrin.

Mitteilung von zwei Beobachtungen, die nach Irgapyrininjektionen an einer Agranulozytose verstorben sind. Es handelte sich um einen 48jährigen Mann, bei dem sich nach sieben innerhalb acht Tagen verabfolgten Injektionen eine Agranulozytose ausbildete, sowie um eine 59jährige Frau, bei der wenige Stunden nach der dritten Irgapyrinapplikation (drei Ampullen insgesamt) akut eine Agranulozytose zur Entwicklung gelangte. Beim dritten Fall wurden innerhalb von vier Tagen bei einem 50jährigen Mann acht Ampullen Irgapyrin verabfolgt. Es entwickelte sich eine myeloische Insuffizienz und fünf Tage nach Injektionsbeginn verstarb der Patient an einer Sepsis. Die Knochenmarkausstriche und die Schnittpräparate des Sternal- und Wirbelkörpermarkes aller drei Fälle boten das charakteristische Bild einer Agranulozytose ohne wesentliche Beeinflussung der Erythropoese (Demonstration von Mikrophotogrammen). Die Befunde an den Schleimhäuten der Mund- und Rachenhöhle sowie der oberen Speisewege zeigten makroskopisch und mikroskopisch beim Vergleich zu den Veränderungen der bekannten Pyrazolkörperagranulozytosen keine Besonderheiten. An Hand der erhobenen Befunde handelt es sich bei den hier nach Irgapyrinapplikation beobachteten Todesfällen um akute medikamentöse Überempfindlichkeitsagranulozytosen auf dem Boden einer hyperergischen Reaktionslage des Granulozytensystems mit dem Mechanismus einer anaphylaktischen Markkrise. Auf gleichartige Beobachtungen, insbesondere aus dem anglo-amerikanischen Schrifttum, wird hingewiesen. Da auch von klinischer Seite nach Irgapyrininjektionen Leukozytenabfall beschrieben worden ist, wird angeraten, Irgapyrin nur unter laufender Blutbildkontrolle anzuwenden. (Erscheint ausführlich an anderer Stelle.)

Staemmler (Aachen): Neuromyelitis optica bei drei Geschwistern.

In einer Familie mit vier Kindern von 17, 15, 14 und 12 Jahren erkrankte der 15jährige Junge mit Störungen des Sehvermögens, die von dem Augenarzt auf eine Neuritis optica zurückgeführt werden. In der Augenklinik Düsseldorf wird die Diagnose bestätigt. Hier stellen sich langsam fortschreitende motorische Störungen an den oberen und unteren Extremitäten ein, die allmählich zu einer fast vollständigen spastischen Lähmung führen. Der Junge stirbt etwa vier Monate nach dem ersten Bewußtwerden der Augenstörungen bei fast völliger Erblindung und Lähmung. Zuletzt auch bulbäre Erscheinungen. Die 14jährige Schwester erkrankt im April desselben Jahres (drei Monate nach den ersten Erscheinungen des Bruders) mit Erbrechen und allgemeinem Unwohlsein und langsam sich entwickelnden Störungen des Sehvermögens und der Motorik. Unter den gleichen Erscheinungen erkrankt die 12jährige Schwester einen Monat später. In der Kinderklinik der med. Akademie in Düsseldorf wird die Diagnose Neuromyelitis optica gestellt, unter der auch die Erkrankung des älteren Bruders gelaufen war. Bei der Sektion des 15jährigen findet sich makroskopisch nur eine gewisse Blutüberfüllung im Rückenmark mit Vorquellen der Stränge, keine grobe Erweichung. Sehnerven schmal. Mikroskopisch erweist sich das Gehirn als völlig normal. Im obersten Halsmark findet sich eine Gruppe von Herden mit Zerfall der Markscheiden und Achsenzylinder, reichlicher Anhäufung von Fettkörnchenzellen und gewissen entzündlichen Reaktionen gliöser Art unter Mitbeteiligung der Gefäßwandzellen. Außerdem findet sich im ganzen Rückenmark, durchgehend vom Hals- bis zum Lendenmark, eine kombinierte Strangerkrankung der Hinterstränge, Pyramidenseitenstränge und zum Teil der Pyramidenvorderstränge mit Schwund von Markscheiden und Achsenzylindern und Ansammlung von Fettkörnchenzellen. Der Sehnerv zeigte einen weitgehenden Markscheidenschwund,

besonders in den zentralen Teilen, mit Gliazellwucherung. Fettkörnchenzellen waren nicht nachzuweisen. Der Befund des Rückenmarkes weicht also in mancher Hinsicht von dem bei Neuromyelitis optica ab. Auffällig ist besonders das Zusammentreffen der unvollständigen Erweichung im Halsmark mit einer, von ihr offenbar unabhängigen, kombinierten Strangerkrankung.

Karhoff (Aachen): Myasthenia gravis pseudoparalytica.

Es wird kurz berichtet über einen Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica bei einer 46jährigen Frau, die nach ziemlich kurzer Krankheit (etwa ein Jahr) an Bronchopneumonie starb. Beginn der Erkrankung mit Ermüdungs- und Lähmungserscheinungen an den Augenmuskeln, Doppeltsehen, später Schluckbeschwerden, schnelle Ermüdung beim Sprechen, schließlich allgemeine schnelle Ermüdbarkeit. Klinisch keine sichere myasthenische Reaktion, Prostigminbehandlung ohne Erfolg. Sektionsbefund: 30 g schwerer Thymustumor, weißlich, mäßig fest, läppchenförmig aufgebaut, zentral bindegewebiger Kern mit drüsenähnlichen Formationen, peripher Gewebe vom Charakter des normalen Thymusgewebes, aber etwas regelloser aufgebaut; zwei Zelltypen, Lymphozyten und große hellkernige Zellen, die durchweg Fett gespeichert haben. Vereinzelt Hassalsche Körperchen gebildet. Mäßig starke Polymorphie der größeren Zellen. In der Skelettmuskulatur und der Muskulatur des Kehlkopfs und der Zunge mäßig zahlreiche kleine und größere Rundzellenherde mit Verdrängung der Muskelfasern; Kehlkopfmuskulatur von diesen Herden nicht bevorzugt. ZNS makroskopisch und histologisch ohne Besonderheiten, auch sonst keine wesentlichen Organveränderungen. Schilddrüse, Nebennieren, Ovarien nicht wesentlich verändert, in der Hypophyse Vermehrung der eosinophilen Zellen.

Wegen der Bedeutung der motorischen Nervenendplatte in der Muskulatur für die Pathogenese des Leidens Darstellung der Endplatten mit Silbermethoden. Hierbei keine wesentlichen Veränderungen nachgewiesen.

Der Fall spricht für die Bedeutung der Thymustumoren für die Pathogenese des Leidens, er spricht auch für die Ansicht von Obiditsch (Virchow Arch. **300**, 1937), daß die gutartigen Thymustumoren für die Myasthenie pathogenetisch bedeutungsvoll sind. Bei den bösartigen Thymustumoren soll die Mysthenia gravis wesentlich seltener vorkommen.

Voss (Gelsenkirchen): Epithelmetaplasie an Bronchialinsel in einem dreikeimblätterigen Ovarialteratom.

Es werden Ausschnitte eines dreikeimblätterigen Ovarialteratoms einer 32jährigen Frau gezeigt. Innerhalb der bunt durcheinandergewürfelten Gewebsanlagen liegen zwei Röhren, die man als Tracheal- bzw. Bronchialanlage ansprechen darf. Die Röhren sind nämlich mit einem hohen, teils mehrschichtigen und teils faltenreichen Zylinderepithel ausgekleidet. In engster Nachbarschaft liegen Knorpelstücke und Schleimdrüsen.

Die Besonderheit des Befundes aber liegt darin, daß Übergänge von Zylinder- zu mehrschichtigem Plattenepithel zu sehen sind. Stufenschnitte legen einen Abschnitt frei, in dem das Plattenepithel knospenähnlich beinahe die gesamte Lichtung ausfüllt. Entzündungszellen lassen sich nicht nachweisen. Es handelt sich demnach um eine Veränderung der Gewebsformen ohne einen entzündlichen Reizzustand.

Der Befund ist hinsichtlich der Entstehung der Bronchialkankroide insofern bedeutungsvoll, weil zur Bildung einer Epithelmetaplasie als möglichem Geschwulstkeim nicht unbedingt ein chronischer Entzündungsreiz benötigt wird, wie z. B. in diesem Fall.

Petermann (Dortmund): Doppelseitige Tubargravidität. (Erscheint an anderer Stelle ausführlich.)

di Biasi (Bochum): Fingerverletzung und Koronarthrombose (Gutachten).

Ein 54jähriger Metallarbeiter erlitt am 22. Oktober 1952 beim Arbeiten an einer Bohrmaschine einen Abriß des linken Daumennagels um 14,30 Uhr. Er ließ sich verbinden, wollte danach weiter arbeiten, wurde aber vom Vorarbeiter wegen auffallender Blässe nach Hause geschickt, klagte zu Hause über schlechtes Befinden und kalte Füße und ging zu Bett. Als er um 19 Uhr zum Abendessen geweckt werden sollte, war er tot. Die (von anderer Seite vorgenommene) Leichenöffnung ergab eine Koronarsklerose des linken absteigenden Kranzschlagaderastes mit umschriebener Verengerung und darunter einen atheromatösen Zerfallsherd. In der verengerten Stelle fand sich ein unterstecknadelkopfgroßes Gerinnsel. Eine ganz frische Thrombose des linken absteigenden Kranzschlagaderastes wurde daraufhin als Todesursache angenommen. Nach Erörterung der Möglichkeit, daß der sicherlich mit starken Schmerzen und erheblichem Schreck einhergehende Unfall geeignet war, Änderungen im Koronarkreislauf zu verursachen und dadurch bei schon gegebenen anderweitigen Voraussetzungen die Entstehung einer Koronarthrombose zu begünstigen, wird im Gutachten unter der Voraussetzung, daß wirklich eine ganz frische Koronarthrombose vorgelegen hat (was noch mikroskopisch zu bestätigen wäre), die Ansicht vertreten, daß eine wesentliche Mitwirkung des Unfalls an der Entstehung der Koronarthrombose und damit der Herbeiführung des Todes wahrscheinlicher sei als ein zufälliges Zusammentreffen von Unfall und wenige Stunden später erfolgendem Eintritt des Todes.

Poche (Düsseldorf): Zur Beurteilung von Zwerchfelldefekten.

An Hand von vier Beobachtungen wird zur Frage der Beurteilung von Zwerchfelldefekten Stellung genommen.

Fall 1: Angeborene, glattrandige Zwerchfellücke in der Gegend des linken Trigonum lumbocostale mit Vorfall von Baucheingeweiden bei einem 12 Tage alt gewordenen Knaben.

Für ein Trauma, auch ein außergewöhnliches Geburtstrauma, bestand weder anamnestisch noch anatomisch ein Anhalt.

Fall 2: Frische Ruptur der rechten Zwerchfellhälfte bei einem durch Verkehrsunfall zu Tode gekommenen 71jährigen Mann. Es hatte eine starke Schleuderwirkung mit Aufprall des Kopfes und nachfolgendem Fall auf die rechte Körperseite stattgefunden.

Fall 3: Großer frischer Riß in der linken Zwerchfellhälfte mit Durchtritt des prall gefüllten Magens und kleinerer frischer Riß in der rechten Zwerchfellhälfte bei einem 21jährigen Mann, der bei einem Deckeneinsturz von großen Steinbrocken verschüttet worden war. Tod infolge Aortenruptur.

Fall 4: 47jähriger Mann, der an einer Peritonitis nach Anlegen einer Dünndarmfistel wegen Ileuserscheinungen verstarb. 4 : 5 cm großer Defekt in der linken Zwerchfellhälfte mit Durchtritt von Netz, Magen und Querkolon. Alte, nicht knöchern verheilte Frakturen der 7.—9. Rippe links, in deren Bereich die Lunge, das Netz und das geraffte Zwerchfell verwachsen sind. Die wulstigen Ränder des Defektes zeigen ausgedehnte Netzverwachsungen und histologisch neben altem Narbengewebe einen Gefäßpannus, Muskelabbau und reichlich Eisenpigment. Anamnestisch vor 2 ½ Jahren Autounfall mit Thoraxkontusion, keine ärztliche Behandlung. Seitdem intermittierende, uncharakteristische Beschwerden, vor allem linksseitige Brustschmerzen im Sinne des Öhleckerschen Phrenikussymptoms.

Die Beurteilung von Zwerchfelldefekten kann oft Schwierigkeiten bereiten, besonders bei chronisch-traumatischen Fällen. Die Stellungnahme erfordert dann eine kritische Würdigung folgender Daten:

1. Unfallanamnese: Perforierende Gewalten (Schuß, Stich usw.) verursachen offene Zwerchfellverletzungen. Geschlossene Zwerchfellverletzungen können entstehen durch stumpfe Gewalten wie Überfahrenwerden, Sturz auf Bauch oder Rücken, Quetschungen (Verschüttung, Pufferverletzung, Einklemmung bei Autounfällen usw.) infolge plötzlicher Druckerhöhung im Abdomen oder Überdehnung des Zwerchfells in einer Richtung, durch Aufprall der trägen, beweglichen Baucheingeweide bei starker Schleuderwirkung oder Sturz kopfvoran, ferner infolge Durchspießung frakturierter Rippen.
2. Klinische Erscheinungen: Oft sehr stürmisch, etwa unter dem Bilde eines Spannungspneumothorax, andererseits aber auch völlig zurücktretend. Im chronischen Stadium leichte, uncharakteristische Brust- oder Bauchbeschwerden, die vor dem Unfall nicht vorhanden waren. Als Komplikation nach beschwerdefreiem oder -armen Intervall droht die meist tödliche Einklemmung, ferner bei Magenvorfall Geschwüre, Anämien, Hypochlorämie usw.
3. Größe und Lage: Traumatische wie angeborene Zwerchfellöcher liegen häufiger links als rechts. Sehr große Lücken deuten auf Angeborensein. Die meist auf einem unvollständigen Verschluß des Foramen pleuroperitoneale beruhenden angeborenen Lücken finden sich am häufigsten in der Gegend des Trigonum lumbocostale, seltener im Bereich des Trigonum sternocostale, mehr im Zentrum einer Zwerchfellhälfte oder gar im Herzbeutelboden.
4. Anatomischer Befund: Narbige Ausheilung oder Netzabdeckung ist bei sehr kleinen Defekten möglich. Bei etwas größeren Defekten prolabieren stets Baucheingeweide. Ausgedehnte Verwachsungen, unregelmäßige oder wulstige, verwachsene Ränder mit Vernarbungen und Blutabbaupigment sprechen mehr für einen traumatischen Defekt, wenngleich auch bei angeborenen Lücken einmal Verwachsungen denkbar wären. Wichtig ist der Nachweis anderweitiger Unfallfolgen, die ein schweres Trauma vermuten lassen.

Man wird also die traumatische Entstehung eines Zwerchfelldefektes immer dann anerkennen müssen, wenn ein entsprechendes Unfallereignis vorgelegen hat, wenn die auf eine Zwerchfellücke deutenden Beschwerden erst nach dem Unfall aufgetreten sind, und wenn der anatomische Befund auf ein schweres Trauma schließen läßt.

Bezüglich der traumatischen Verschlimmerung angeborener Zwerchfellücken, ein im Erwachsenenalter wohl äußerst seltenes Vorkommnis, legt man gutachtlich dieselben Maßstäbe an wie bei gewöhnlichen Hernien.

Dickmann (Düsseldorf): Befunde bei interstitiellen, plasmazellulären Pneumonien. (E. Lindner, E. Stopka.)

Wir haben gemeinsam mit Lindner und Stopka Organe von 32 an einer interstitiellen plasmazellulären Pneumonie verstorbenen Säuglingen auf das Vorhandensein von Pneumozysten hin untersucht und gleichzeitig auch die Organe von 28 — aus anderen Ursachen verstorbenen Säuglingen — ungefähr gleichen Alters, die teilweise längere Zeit vor dem Tode in der Kinderklinik gelegen haben. Außerdem haben wir von 62 Obduktionen verschiedenen Alters Lungenteile zu unseren Untersuchungen verwandt. Bei allen interstitiellen Pneumonien sahen wir Pneumozysten in den Lungen und in den Lichtungen kleinerer Bronchien, nicht aber in der Organen, während wir bei keiner unserer Kontrollen Parasiten nachweisen konnten.

Zum genaueren Studium der Pneumozysten, besonders der Einzelformen haben wir neben Schnitt- und Tupfpräparaten Ausstriche von Sedimenten aus Lungengewebspreßsaft genommen. Es fand sich nämlich, daß sich durch das Zentrifugieren der Großteil der einzelnen, aus einem Zusammenhang herausgelösten Pneumozysten in der oberen Schicht des Sediments angesammelt und so im Ausstrich angereichert besser gefunden werden kann. Erst dadurch waren Untersuchungen mit dem Phasenkontrastverfahren und im Elektronenmikroskop möglich, da Ver-

dünnungen dieser oberen Schicht fast nur Pneumozysten und keine störenden Beimengungen mehr enthielten.

In Schnittpräparaten sind die Pneumozysten als Gram-positive, meist schalen- oder sichelförmige Gebilde von etwa 2—6 μ Größe in dem wabigen Inhalt der Alveolen und zum Teil auch in den Lichtungen kleinerer Bronchien zu erkennen. Die Weigertsche Fibrinfärbung erschien uns am geeignetsten, da die Pneumozysten sich dabei zart weinrot gegen die Umgebung abheben. Ob solche Formen in Schnittpräparaten mit dem Pneumocystis Carinii identisch sind, erschien uns zunächst fraglich, zumal die im Tupfpräparat nicht selten vorkommenden, von Herzberg und von Stopka u. a. als typisch beschriebenen achtkernigen Formen mit randständiger Anordnung nicht klar zu erkennen sind, sondern zusammengeballte, veränderte Formen stark überwiegen. Verwechslungen mit Kernen von Granulozyten oder mit Alveolarepithelien sind nicht möglich. Diese besitzen nie den tiefvioletten Farbton wie die Pneumozysten im Grampräparat. Durch die Hämoglobinfärbung nach Lepehne konnten wir ausschließen, daß es sich vielleicht um unter den besonderen Bedingungen der I. P. veränderte Erythrozyten oder Hämoglobinzusammenballungen handelt.

In Tupf- und Schnittpräparaten zeigen die Pneumozysten immer wieder eine kernige Anordnung der Innenkörper der Pneumozysten. Es finden sich alle Übergänge von der Schalen- oder Sichelform bis zu Formen mit acht, teils randständigen, teils zusammengeklumpten Kernen. Fast immer läßt sich eine feine äußere Hülle erkennen, die oft von einem ganz feinen hellen Hof umgeben ist. Häufig erscheinen die Pneumozysten auch optisch leer, so daß sie im Phasenkontrastmikroskop als „Schatten" beobachtet werden können. Elektronenmikroskopisch erscheinen die Pneumozysten als helle Gebilde in einer dunkleren Masse, oft in Verbänden liegend. Hier imponiert die Verschiedenartigkeit der Innenkörper, die vor allem bei größeren Formen eine einheitliche Struktur vermissen lassen und von einer außerordentlich lockeren Substanz umgeben sind. Wenn die achtkernigen Formen als fertige Sporenträger und die sich ebenso anfärbenden Exemplare mit uneinheitlichen, klumpigen oder segmentierten Kernen als deren Vorstufen aufgefaßt werden, könnte man die Gram-positiven Parasiten der Sporogenie und die Gram-negativen, als leere Schalen erkennbaren Formen der Schizogenie zurechnen.

Diese Auffassung wurde schon von Giese vertreten, der die Pneumozysten allerdinge als Hefen ansieht. Wir haben am Erregersediment die Resistenz gegen Kalilauge ein Kriterium, um bei Mikroorganismen zwischen Hefen und Protozoen zu unterscheiden, so müßten wir die Pneumozysten zu den letzteren zählen. Es ist uns nicht gelungen, Pneumozysten zu züchten. Kulturversuche ergaben lediglich uncharakteristische Befunde. Die Entwicklung und Vermehrung der Parasiten ist offenbar an das Milieu des Lungengewebes gebunden, wobei man die besondere Konstitution der Frühgeburten berücksichtigen muß. Offenbar sind die Parasiten für den reifen Warmblüterorganismus nicht pathogen. Der morphologische Nachweis der Pneumozysten muß aber heute als signifikant für die I. P. aufgefaßt werden. Sollten die pathogenetischen Beziehungen zwischen dem Pneumocystis Carinii und der I. P. sich noch weiter festigen lassen, so müßte daran gedacht werden, den Namen „interstitielle plasmazelluläre Pneumonie" durch „Pneumozystenpneumonie" zu ersetzen.

Bücherbesprechungen.

Arzt, Leopold (für die Van-Swieten-Gesellschaft): Fünfte Österreichische Ärztetagung Salzburg, 6.—8. September 1951. Tagungsbericht VIII. 567 Seiten, 36 Textabbildungen. Springer-Verlag, Wien 1952. Preis: DM 15,60.

Der Bericht umfaßt ein außerordentlich reiches Programm. Finsterer leitete die Tagung als Präsident ein mit Hinweis auf Fortschritte in der chirurgischen Überwindung des Magenkrebses durch radikalen Eingriff (— es leben Menschen nach Entfernung des ganzen Magens noch 10 Jahre und mehr —), auf die Vorteile der Trachealnarkose, auf Hinwendung des chirurgischen Könnens zu den Organen im Brustraum (Lungenresektionen, Herzmißbildungen) und auf das Problem der Infektionskrankheiten und ihre Bekämpfung durch Sulfonamide, Antibiotika und Vitamine. Den ersten Tag eröffnete R. Bieling mit *Neuen Ergebnissen bei Studien über Ätiologie und Pathogenese von Infektionskrankheiten*, wobei er die allerersten Vorgänge des Infektionsablaufes unmittelbar nach dem ersten Auftreten des Erregers auf die empfänglichen Wirtsgewebe ins Auge faßte. Er demonstrierte die Phänomene des Zellbefalls durch den Krankheitserreger am Beispiel des Verhaltens des Grippevirus. Die Bindung dieses Virus an die Zellen der Atmungswege kann so nachgewiesen werden, daß man eine Flüssigkeit von bekanntem Virusgehalt in die aus dem Körper herausgenommene Lunge empfänglicher Versuchstiere, also beispielsweise von Frettchen oder Mäusen, einlaufen läßt und dann nach kurzer Bindungszeit die Flüssigkeit wieder gewinnt. Man kann dann feststellen, daß der größte Teil des Virus bei dem Kontakt mit den Epithelien der Atemwege verlorengegangen ist. Beim Grippevirus ist die Temperatur für die Bindung ausschlaggebend. Bei Körpertemperatur wird überhaupt kein

Virus von der Zelle gebunden und wenn man Zellen, welche bei niedrigerer Temperatur das Virus an ihrer Oberfläche abgelagert haben, bei Körpertemperatur hält und schüttelt, so kann man das Virus wieder restlos von der Oberfläche der Zelle ablösen, ehe es noch in das Innere der Zelle eingedrungen ist. Die oberflächliche Zellschicht, auf der die Virusteilchen festkleben und welche im wesentlichen aus Mucoproteinen besteht, hat man als Virusrezeptor bezeichnet. Durch diesen klebrigen Mantel kommen die Virusteilchen nicht hindurch ins Innere der Zellen. Aber das Grippevirus besitzt eine Mucoproteinase, welche diese fixierenden Stoffe löst, ohne daß dadurch die Lebenstätigkeit der Zelle selbst schwer geschädigt würde; denn wenn man Zellen, die einmal Grippevirus gebunden hatten, das dann aber wieder ausgewaschen wurde, erneut mit wirksamen lebenden Grippevirus zusammenbringt, so wird dieses nicht mehr gebunden. Die Zellen sind also durch den vorübergehenden Kontakt mit dem krankmachenden Virus gegen die weitere Einwirkung des Virus gefeit. Sie verlieren ihre Empfänglichkeit für das Virus und werden resitent. Die Aufnahme von Elementarkörperchen des Virus in die empfänglichen Zellen, den Zerfall der Virusteilchen in kleinere Bausteine, den Aufbau des sich neu bildenden Virus, seine Vermehrung, seine Entwicklung toxischer Stoffe beleuchtete der Vortragende und ging dann über zu den neurotropen Eigenschaften im Kreise des Poliomyelitisvirus, so auf das von Landsteiner gezüchtete Virus, unter dessen Wirkung die Veränderungen im Zentralnervensystem im Vordergrund stehen. Aber das klassische Landsteinersche Virus führt auch zu Veränderungen im Myokard, wie die Befunde der Pathologen und die elektrokardiographischen Untersuchungen der Kliniker zeigen. Von diesen Herzen der mit paralytischen Lähmungen akut verstorbenen Kinder hat man das echte Poliomyelitisvirus auf Affen übertragen, und ebenso gelang der Nachweis dieses Virus im frisch gelähmten Muskel des Erkrankten. Ein neurotropes Virus kann sich also im Körper des Infizierten vermehren und halten, lange ehe es zur Entwicklung zentral nervöser Symptome kommt. Es ist eine besondere Eigenschaft vieler Virusarten, daß sie sich mit mehr oder minder großer Plastizität an neue Lebensbedingungen anpassen können. Klare Befunde liegen dafür vor, daß eine vorhandene Neurotropie bei Passagen unter bestimmten Infektionsbedingungen verschwinden kann und daß anderseits ein nicht neurotroper Stamm durch immer wiederholte intrazerebrale Übertragung auf empfängliche Versuchstiere diese Eigenschaft erwirbt. Man darf sich ein Virus nicht so fixiert vorstellen, wie etwa eine Bakterienkultur; denn nicht nur ihre Pathogenität kann wechseln unter der Einwirkung zielgerichteter Passagen, sondern auch die antigene Zusammensetzung kann verschieden werden, je nach dem Nährboden, auf dem sich das Virus vermehrt hat, also der infizierten Tierart und je nach der Organpassage. Dazu kommt noch eine bei den verschiedenen Virusarten offenbar verschieden stark ausgeprägte Neigung zur Variantenbildung (Phasenwechsel). Es kann aber auch zur Entwicklung neuer Mutanten kommen. — Es ist beachtlich, daß es eine gewisse Resistenz gegen Viruswirkungen gibt, deren Effekt bei resistenzarmen Individuen tödlich sein kann. Die Resistenz schließt aber das Bestehen einer latenten Infektion nicht aus. Ja die schlummernde Infektion kann durch Provokationsvorgänge, z. B. hormonaler Art, zu lebendiger Wirkung gebracht werden, wie es sich in der Disposition hoch gravider Frauen für Poliomyelitis ergibt. Auch körperliche Anstrengungen, starke Besonnungen z. B. können die akute Erkrankung begünstigen, wenn ein Virusbefall bereits längere Zeit vorher geschah. Der Befall pflegt minime Anfangsstörungen zu machen. Bieling nennt sie „Befallskrankheit". Sie ist also durch das spezifische Virus bedingt, und bei ihr kann es sein Bewenden haben; aber das Virus bleibt gewöhnlich noch längere Zeit im Körper als schlummernde Infektion vorhanden. Durch diese latente Infektion, die dem Befall folgt, ist aber für die Zeit ihrer Dauer eine individuelle Disposition des Befallenen für die betreffende Infektionskrankheit entstanden. Fällt in diese Zeit ein unspezifischer Reiz, wie ihn z. B. im Experiment die Einspritzung des Nebennierenrindenhormons auslöst oder auch eine Infektion, die ätiologisch gar nichts mit der Poliomyelitis zu tun hat, so wird die latente Infektion aktiviert, und auf den unspezifischen oder hormonalen Reiz bzw. die unspezifische Vorkrankheit folgt die akute typische Poliomyelitis. Ganz ähnlich wie in dem Experiment führt auch die natürliche Infektion nur bei einem Teil der Infizierten zum Ausbruch der akuten Erkrankung nach üblicher Inkubation. Bei den übrigen hat die Infektionsdosis nicht genügt oder die individuelle Resistenz hat zur latenten Infektion geführt. Übersteht der latent Infizierte die Periode des Befalles bis das latente Virus ausgeschieden ist, ehe noch eine provozierende Noxe, beispielsweise auch in Form einer anderen Infektion, auf ihn eingewirkt hat, so bleibt er gesund; ja noch mehr, er hat eine Immunität gegen eine exogene Reinfektion erworben. Daraus ergibt sich die praktische Konsequenz, daß dann, wenn ein Poliomyelitisfall ausgebrochen ist, man damit rechnen muß, daß eine größere Zahl latent infizierter Personen vorhanden ist. Bei diesen hilft also keine Expositionsprophylaxe, sondern nur eine Dispositionsprophylaxe, d. h. die Verhütung eines auslösenden provozierenden Reizes.

Weiterhin folgte eine Reihe von Vorträgen, unter denen für den Pathologen als bemerkenswert gelten dürfte: Schloßberger, H.: *Der derzeitige Stand der Serum- und Immundiagnostik.* Lauda, E.: *Die Antibiotika in der internen Medizin, besonders bei Darminfekten und infektiöser Hepatitis.* Kunz, H.: *Die Verhütung und Behandlung der Infekte in der Chirurgie.* Tapfer, S.: *Prophylaxe und Behandlung der Infektionen im Wochenbett.* Holler, G.: *Zur Frage der Entkeimung von Typhus- und Paratyphusbazillenausscheidern.* Siedek, H.: *Die vegetativ-nervösen Grundlagen des Infektgeschehens.* Krauter, St.: *Die neurogenen Komplikationen der Parotitis epidemica.* Seitelberger, F.: *Zur Histopathologie der gegenwärtigen Formen der humanen Enzephalitis.*

Der zweite Tag brachte Darlegungen zum Vitaminproblem. Unter anderem wurden die nachstehenden Vorträge gehalten: Schubert, G.: *Die Physiologie des Vitaminhaushaltes.* Brücke, F.: *Neuere Gesichtspunkte in der Vitamintherapie.* Schröder, H.: *Über die Bedeutung der Vitamintherapie in der inneren Medizin.* Schneider, E.: *Die Störungen des Vitaminhaushaltes bei operativen Eingriffen.*

Es schlossen sich Mitteilungen anderer Art zum Thema der Infektionskrankheiten an. So sprachen neben anderen Vorträgen E. Borkenstein über die *Frage der sogenannten chronischen Pneumonien.* Lasch, F., u. Nowak, O.: *Ist die Endocarditis lenta die Folge einer primären Stoffwechselerkrankung (Dysproteinämie)?* Laß, R.: *Qu-Fieber in Österreich.* Weithaler, K.: *Beobachtungen bei Qu-Fieber.* Lisch, K.: *Seltene Augenerkrankungen und ihr Zusammenhang mit Infekten.* Weinmann, O., Hammerl, H., u. Huber, E.: *Die Resorption des Penicillinaerosols unter normalen und pathologischen Lungenzuständen.* Wanke, Th.: *Histologische Untersuchungen bei experimenteller Entmarkungsenzephalitis.*

Auch der dritte Tag begann mit Vorträgen zum Problem der Vitaminbehandlung. Dann folgten Mitteilungen verschiedener Thematik; von ihnen seien hier genannt: Wenger, R.: *Vektorkardiographische Untersuchungen zur Analyse des Elektrokardiogramms.* Stepantschitz, G.: *Über die Bedeutung der zytologischen Untersuchung für den Internisten.* Ehlert, R.: *Die Bedeutung der Nebennierenrindenfunktion für die Entstehung der Schwangerschaftstoxikosen.* Navratil, E.: *Zytologische Früherfassung des Kollumkarzinoms.* Richter, K., u. Albrich, W.: *Über den Einfluß der weiblichen Sexualhormone auf die Permeabilität.* Thalhammer, O.: *Über Embryopathien unter besonderer Berücksichtigung der Toxoplasmose.* Hofstätter, R.: *Die Psychologie der karzinomkranken Frau.* — Hinzuweisen ist noch darauf, daß einige Vortragende ihre Aussagen durch Literaturhinweise mit Quellenangabe gestützt haben. Im großen und ganzen beweist der vorliegende Bericht, wie rege sich das wissenschaftliche Leben und Streben im medizinischen Kreis Österreichs offenbart. *Gg. B. Gruber (Göttingen).*

Jordan, Franz, Versicherungs- und versorgungsrechtlicher Kurzleitfaden für ärztliche Gutachter. 18 Seiten. Verlag: Buchdruckerei Friedrich Neuhaus, Bremen 1953.

Im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft der Direktoren von fünf norddeutschen Oberversicherungsämtern hat Jordan diesen Mentor geschrieben, weil die Qualität der Rechtsprechung weitgehend von einwandfreier ärztlicher Begutachtung abhänge. Der ärztlichen Gutachterei komme auf dem Gebiet der Versicherung und Versorgung eine besondere Bedeutung zu. Denn man verlange vom ärztlichen Sachverständigen nicht nur ein gediegenes Fachwissen, sondern auch Kenntnis der Grundlagen und der Eigenart der Rechtsgebiete, in deren Rahmen er begutachte. Deshalb bietet Verfasser in sechs Kapiteln Leitsätze dar, deren knappe Fassung nur als hilfreich empfunden werden kann. Diese sechs Abschnitte umschließen: 1. Die Aufgaben des ärztlichen Gutachters, 2. Rechtliche Grundbegriffe der Sozialversicherung, 3. Die wesentliche Änderung, 4. Den ursächlichen Zusammenhang, 5. Die Vorbereitung des Gutachtens, 6. Den Aufbau des Gutachtens, wobei die Ausführungen über die Fragen des ursächlichen Zusammenhanges als Zentralstück des Büchleins als besonders beachtenswert gelten dürfen. Ein Sachregister erleichtert den Gebrauch. *Gg. B. Gruber (Göttingen).*

Thieffry, Stephan, Die Poliomyelitis. 330 Seiten. Verlag Hans Huber, Bern 1953. Preis: DM 26,80.

Von Thieffry und zahlreichen Mitarbeitern, fast ausschließlich Klinikern in Paris, ist hier das umfangreiche Werk über die Poliomyelitis in guter deutscher Übersetzung (von Untereiner und Ehtlinger) erschienen. Das Buch gibt eine ganz ausgezeichnete Übersicht über unsere Kenntnisse von der Poliomyelitis, speziell wird der erste Abschnitt von Lépine über die Epidemiologie den Pathologen interessieren, weil hier alles Wichtige, was zur Zeit bekannt ist, geschickt zusammengefaßt dargestellt ist. Allerdings sind außer den französischen Arbeiten fast nur englische und vor allem amerikanische berücksichtigt und überhaupt ist in dem Buch nur selten ein Vermerk über die einschlägige Literatur gegeben; das Buch hat aber trotzdem einen sehr großen Wert. Ein zweiter Abschnitt behandelt die klinischen Probleme, nämlich die Frühdiagnose und Differentialdiagnose, ein dritter das Problem der Atmungsstörung, ein vierter die Poliomyelitis und Muskelkraft. Dann folgt ein Abschnitt über die Elektrologie der Poliomyelitis und die Chemie (Biochemie der Muskelatrophie). Ein großer Abschnitt befaßt sich mit den gesamten orthopädischen Fragen bei der Poliomyelitis und den therapeutischen Maßnahmen, und am Schluß werden die sozialpolitischen Probleme dieser Krankheit erörtert. Ganz vorzüglich sind die etwas skizzenhaften Abbildungen über die Muskelaktion eigentlich aller Muskeln, die bei Poliomyelitis geschädigt werden können und ebenso instruktiv die Abbildungen, die sich mit den orthopädischen Fragen der Krankheit befassen. Von pathologisch-histologisch interessanten Dingen fanden sich nur einige Abbildungen von den Veränderungen der Ganglienzellen bei Muskellähmung. Die pathologische Physiologie der Poliomyelitis ist viel eingehender berücksichtigt und bearbeitet, als man sonst wohl in anderen Abhandlungen findet und das Buch als ganzes ein sehr empfehlenswertes Werk, insbesondere allerdings für den Praktiker.

Walther Fischer (Jena).

Bauer, M., Zur Genese des Diabetes mellitus und des Bronchialasthmas. VI, 113 S., 5 Abbildungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953. Preis: Kart. DM 9,60.

In der Einleitung verweist Dierkes darauf, wie schwierig es für den Begutachter sein kann, im Rahmen der Kriegsopferversorgung zu klarem Bild der Verhältnisse zu kommen, wenn Krankheiten im zeitlichen Zusammenhang mit dem Kriegsgeschehen aufgetreten sind und ein ursächlicher Zusammenhang behauptet wird, obwohl die wesentliche Ursache in der Person des Geschädigten begründet ist. Den Betroffenen die tatsächlichen Zusammenhänge überzeugend klarzumachen, kann unmöglich werden, zumal es sich durchweg um Personen handelt, die ein verständliches, wenn auch unbegründetes Interesse daran haben, für ihr Leiden das Kriegsgeschehen verantwortlich zu machen, weil es in der Zeit des Krieges erstmalig aufgetreten ist. Besonders oft sind Diabetes mellitus und Asthma bronchiale Gegenstand kritischer Auseinandersetzungen. Um einen Überblick über den Stand der Wissenschaft zur Verursachung dieser Krankheiten zu bekommen, sind in diesem Buch Referate und Vorträge zum eben genannten Thema aus dem Mund solcher Wissenschafter vereinigt worden, die als autoritative Kenner für die Beurteilung der betreffenden Probleme anerkannt und — was ebenso wichtig ist — bekannt sind für ihren voneinander abweichenden Standpunkt. Es hat sich immer wieder gezeigt, daß eine weitgehende Koordination der Ansichten möglich ist und oft eine „Flurbereinigung" erfolgt, die der Sache dient und den begutachtenden Ärzten, sowie im Streifverfahren den Spruchinstanzen eine Ausgangsbasis schafft, welche die bestehende Unsicherheit weitgehend beseitigt. Bekanntlich hat Hanhart (1952) in wichtiger Mitteilung mit Nachdruck auf die erbliche Belastung bei Entstehung des Diabetes mellitus hingewiesen. Bertram (Hamburg) und Sturm (Wuppertal-Barmen) gelten unter den Gutachtern in Deutschland als Vertreter entgegengesetzter Auffassungen. Bertram wurde genannt als Verfechter des „*peripheren Diabetes*", dem das Versagen des Pankreas die wesentlichste Ursache bedeutet; auf Sturm berief man sich als Verteidiger des „*zentralen Diabetes*". Diese beiden „Gegner" wurden bei Gelegenheit einer Beiratssitzung im November 1952 zum Vortrag gebeten und „einigten" sich bei der Erörterung in fast allen Differenzpunkten. Eine solche weitgehende Übereinstimmung hatten weder „Freund noch Feind", noch auch Bertram und Sturm selbst vorher wohl für möglich gehalten. Eine bemerkenswerte *Beobachtung über das Vorkommen von Diabetes mellitus bei Hypophysenvorderlappentumoren* teilte Oberdiesse (Bochum-Langendreer) mit. Über die *Genese des allergischen Asthmas* hielt Kämmerer (München), der seit Jahrzehnten der Erforschung und Behandlung dieser Krankheit viel Aufmerksamkeit gewidmet hat, einen eingehenden Vortrag. Sturm (Wuppertal) behandelte das *Bronchialasthma als Schädigungsfolge*. Die Erörterung, so sagt Dierkes, ließ keinen Zweifel daran aufkommen, daß es sich im wesentlichen bei Bronchialasthma um eine allergische Krankheit handelt, also um ein reaktives Verhalten gegenüber Reizen, die für nicht sensibilisierte Menschen nichts oder wenig bedeuten, aber für Allergiker die auslösende Ursache oft zu schwerster Krankheitszustände darstellen. Auch hier ist die wesentliche Ursache in der Konstitution des Leidensträgers zu suchen. Die Anerkennung eines Asthmas bronchiale im Sinne der Entstehung ist so gesehen nicht möglich. Es kann aber notwendig werden festzustellen, ob durch besondere Umstände eine Verschlimmerung bedingt sein könnte. Hirntraumatisch verursachte Asthmafälle sind sehr selten und können nur unter Berücksichtigung aller konkurrierenden Faktoren begutachtet werden. — In einem Anhang beleuchtet J. Seiler (Düsseldorf) die *endokrin-vegetative Regulation des Kohlehydrat-Stoffwechsels in ihrer Bedeutung für die Entstehung deer Zuckerkrankheit*, indes O. Fischer (Düsseldorf) sich über die *Ursachen für die Entstehung der Zuckerkrankheit* verbreitet und E. Schilling (Düsseldorf) abschließend auf den *Diabetes mellitus als Versorgungsleiden* Bezug nimmt.

All diese Beiträge sind im Heft 49 der Sozialmedizinischen Schriftenreihe „Arbeit und Gesundheit" vereinigt, die unter Leitung von M. Bauer und F. Paetzold herausgegeben wird. Auch dieses Heft wird all den Begutachtern willkommen sein, denen die Aufgabe erwächst, entsprechend unserem Wissenschaftsstand, sich darüber klar und zielgerecht auszusprechen, ob im Einzelfall der Versorgungsfall zutrifft oder abzulehnen ist.

Gg. B. Gruber (Göttingen).

Petry, H., Die chronische Kohlenoxydvergiftung. Abhandlungen über Berufskrankheiten und deren Verhütung. Heft 29, 131 Seiten. Mit 17 Abbildungen im Text. Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1953. Preis: DM 10,50.

Vorliegende Arbeit referiert über die Weltliteratur der chronischen Kohlenoxydvergiftung. Dabei ist besonders das moderne skandinavische und französische Schrifttum berücksichtigt worden (250 Literaturangaben). Nach der Definition wird eine chronische Kohlenoxydvergiftung schon nach über längere Zeit erfolgende Kohlenoxydgefährdung angenommen. Kurz zusammengefaßt schließt also die Feststellung eines normalen Blut-CO-Gehaltes eine Vergiftung nicht aus.

Im einzelnen werden abgehandelt: die CO-Nachweismethoden, unter denen die Gasanalyse die zuverlässigsten Ergebnisse liefert. Der hygienische Grenzwert des Kohlenoxyds beträgt nach neueren Untersuchungen 0,006 Vol. %. Französische Autoren haben bei vorliegender chronischer Vergiftung noch nach mehreren Monaten einen erhöhten CO-Gehalt des Blutes nachweisen können. Der Verfasser bejaht beim Menschen das Vorkommen von endogenem Kohlenoxyd.

Breiter Raum wird der physiologischen Wirkung des Kohlenoxyds im Organismus gewidmet. Die Affinitätskonstante des CO beträgt 210, seine Ausscheidung verhält sich proportional dem CO-Hb-Ausgangswert. Weiterhin wird die Wirkung des Kohlenoxyds auf die O_2-übertragenden Zellfermente besprochen.

Unter den objektivierbaren Symptomen werden an erster Stelle Störungen des ZNS aufgezählt, die insgesamt auf eine komplexe Schädigung der Hirnnerven hinweisen. Entsprechende klinische Symptome sind Hyposmie, Farbensinnstörungen und zentrale Innenohrläsionen. Ausführlich wird das Psychosyndrom der chronischen Kohlenoxydvergiftung behandelt. Hierbei auftretende Charakterveränderungen haben möglicherweise forensisches Interesse. Mit klinischen Untersuchungsmethoden wird versucht, die Stammhirnsymptomatologie der chronischen Kohlenoxydvergiftung zu erfassen und für die Diagnose nutzbar zu machen. Neben Schäden des ZNS stehen solche des Herzens mit nachweisbaren organischen Muskelnekrosen im Vordergrund. Auf Grund von Isotopenuntersuchungen scheint Kohlenoxyd in Leber und Milz gespeichert zu werden.

An Hand einer 10 Fälle umfassenden Kasuistik werden versicherungsrechtliche Fragen angeschnitten. Von den aufgeführten Fällen ist einer pathologisch-anatomisch untersucht, bei dem nach zweijähriger Arbeit unter subtoxischen Dosen ein apoplektischer Insult aufgetreten ist, der aber offenbar auf einer Thrombose der Arteria cerebri media beruhte. Die vom Verfasser zitierten zentralen Störungen werden im übrigen als „Enzephalopathie" oder „Thalamopathie" bezeichnet. Die pathologische Anatomie der chronischen Kohlenoxydvergiftung wird auf insgesamt zwei Seiten abgehandelt und dabei festgestellt, daß in 50% der sezierten Fälle Ganglienzellatrophien vor allem im Pallidum vorgelegen haben. Verfasser meint, „daß das klinische Syndrom der menschlichen chronischen Kohlenoxydvergiftung durch ein entsprechendes pathologisch-anatomisches Substrat auch den letzten untrüglichen Existenznachweis erhalten hat". Abschließend wird festgestellt, daß bei der chronischen Kohlenoxydvergiftung keine reine Hypoxämie, sondern eine spezifische Giftwirkung vorliegt.

Immerhin ist auf Grund der vorliegenden Studie dem Verfasser zuzustimmen, daß bei der Kohlenoxydvergiftung „noch vieles problematisch ist". *Bruns (Jena).*

Meessen, Hubert, 50 Jahre Pathologie in Düsseldorf (Privatdruck).

Am 12. Januar 1953, mehr als 9 Jahre nach schwerster Bombenschädigung des Hauses, in dem 1907 die Medizinische Akademie der Stadt Düsseldorf der pathologischen Anatomie eine geräumige Arbeitsstätte bereitet hatte, konnte Hubert Meessen das wieder errichtete und nach neuesten Erfahrungen ausgestattete Pathologische Institut mit einer feierlichen Vorlesung eröffnen. Er ging aus von der Geschichte des Faches, wie es sich vor 5—6 Jahrzehnten in Deutschland entwickelt hatte, und behandelte dann seine Entfaltung in Düsseldorf. Dabei verwies er auf gewisse Ansätze zu anatomischer und pathologisch-anatomischer Arbeit in Zeiten, die weit vor der Gründung der Düsseldorfer Akademie lagen, erinnerte auch an den Umstand, daß dort 1898 die erste Sitzung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft stattgefunden hatte, der R. Virchow die Patenrede hielt. Im wesentlichen beleuchten die Ausführungen Meessens dann das Wirken der fünf Pathologen, die seit 1907 bis 1949 als Direktoren dem Düsseldorfer Institut vorstanden: M. B. Schmidt, Otto Lubarsch, Joh. Georg Mönckeberg, Hermann Beitzke und Paul Huebschmann, sowie des Prosektors Heinrich Müller, der wiederholt in Vakanzen (infolge Wegberufung der Vorstände) das Institut leitete und den Unterricht betreute. Auch des Nachwuchses und der Helfer im täglichen Treiben des Instituts gedachte der Redner. Nach kurzer Schilderung des wieder erbauten, innerlich neu organisierten Hauses, dessen Aufgabe (1100 Sektionen u. a.) neben dem Direktor ein Oberarzt, drei Assistenten und drei planmäßige Volontärärzte bewältigen, beschloß Meessen seine Ausführungen in Rückkehr zur geschichtlichen Bedeutung Düsseldorfs für die deutsche Pathologie.

Gg. B. Gruber (Göttingen).

Dierscherl, Wilhelm, Jahrbuch der Dissertationen der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Bd. I (1951), 261 Seiten. Gedruckt von Richard Mayr in Würzburg. Erschienen Bonn 1952.

Elbel, Herbert, Jahrbuch der Dissertationen der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Bd. II (1952), 170 Seiten. Bonn 1953.

Einschlägige hohe Kosten haben es bis heute noch nicht zugelassen, die Dissertationen promovierter Mediziner wie früher im Druck zu veröffentlichen. Deshalb hat die Medizinische Fakultät in Bonn die Doktorarbeiten ihrer 1951 und 1952 graduierten Schüler als Auszüge zusammen mit kurzen biographischen Daten der jeweiligen Autoren in Buchform zusammengestellt. Ein Inhaltsverzeichnis ergibt die speziellen Disziplinen, aus deren Fachkreis die Themen der Dissertationen entnommen sind. Ein Namens- und ein Sachregister erleichtert den Gebrauch dieser Zusammenstellung. Als Herausgeber fungiert der jeweilige Dekan der Medizinischen Fakultät. Vollständige Manuskripte der Dissertationen in Maschinenschrift liegen in Bonns Universitätsbibliothek und können von dort entlehnt werden. Die Jahrbücher sind nicht im Handel. *Gg. B. Gruber (Göttingen).*

Büchner, Franz, Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939—1946. (Dtsch. Ausgabe der Fiat Review of German Science.) Spezielle Patholigie, Teil I (Bd. 72), 201 Seiten: Teil II (Bd. 73), 240 Seiten. Verlag Chemie, G.m.b.H., Weinheim 1953. Preis: Teil I DM 13,— Teil II DM 16,—.

Mit diesen zwei Bändchen ist die Betrachtung der deutschen Wissenschaftsanteile im Feld der Pathologie während der Kriegsjahre abgeschlossen. Die Behandlung der Infektionskrankheiten lag in den Händen von W. Giese (*Tuberkulose*), K. Brass (*Tularämie, Fleckfieber, Typhus abdominalis und Paratyphus, Bazillenruhr, Diphtherie*) und H. A. Kühn (*Hepatitis epidemica*). H. W. Altmann bearbeitete *die Pathologie der Leber*, während W. Giese sein Auge der *Pathologie der Lungen* zuwandte. L. Heilmeyer und H. A. Kühn oblag es, der *Pathologie des Blutes* gerecht zu werden. Soweit der 1. Teil. Im zweiten Bändchen finden sich folgende Kapitel: W. Maßhoff, *Die pathologische Physiologie und Anatomie des Blutersatzes*; E. Müller, *Die Pathologie der Arterien*; E. Randerath u. O. Fresen, *Die Pathologie der Harnorgane*; W. Maßhoff, *Die Pathologie des weiblichen Genitales*; G. Peters, *Die Pathologie des zentralen und peripheren Nervensystems*; H. Schubothe, *Kreislaufstörungen des Zentralnervensystems*; W. Giese, *Die Meningitis*. — Die Darstellung dieser vielen Fragengebiete ist ebenso klar in der Erfassung des Wesentlichen, als in der Wiedergabe des Druckes. Die beigefügten Literaturverzeichnisse sind sehr übersichtlich. Ein Sachverzeichnis und ein Autorenregister am Schluß des zweiten Bandes vervollständigt das sehr brauchbare Werk. *Gg. B. Gruber* (*Göttingen*).

Peper, W., Technik der Chiropraktik, mit 50 ganzseitigen Tafeln und 5 Abbildungen im Text. 120 Seiten. Karl F. Haug Verlag, Saulgau (Württemberg). Preis: DM 19,80.

Die Chiropraktik sieht in der fixierten Wirbelverlagerung, fälschlicherweise Wirbelluxation genannt, die Ursache zahlreicher Erkrankungen, wie z. B. akuter Bandscheibenvorfälle, bestimmter Formen migräneartiger Kopfschmerzen, Brachialgien. Auch der Okzipitalschmerz, die Epikondylitis, manche durch keinen organischen Befund zu objektivierende Schmerzen in den Handgelenken, die auch bis in die Finger ausstrahlend angegeben werden, können durch eine Wirbelverlagerung im Bereich der Halswirbelsäule bedingt sein. Die Wirbelverlagerung ruft eine Verengerung des Intervertebralloches und damit eine mechanische Reizung austretender Wurzelfasern hervor.

Während die Schulmedizin lange allen chiropraktischen Behandlungen, d. h. den Einrichtungsversuchen solcher Wirbelverlagerungen, skeptisch gegenüberstand, zumal ihre Anwendungsbreite von den Chiropraktoren ganz erheblich übertrieben wurde, haben sich in der letzten Zeit viele als Chirurgen, Orthopäden und Internisten tätige Ärzte sowie Praktiker von dem Nutzen dieser Behandlung bei durch eine mechanische Wurzelläsion bedingten Schmerzzuständen überzeugt. Sie haben gelernt, daß der ausstrahlende Schmerz nicht nur das Bild der akuten Lumbago, der Ischias, der sogenannten Plexusneuritis am Arm erzeugen kann, sondern daß auch bei Ausstrahlungen in den Thoraxraum oder Bauchraum Krankheitsbilder dort liegender Organe entstehen können, die z. B. die Symptome einer Angina pectoris täuschend nachahmen können. Gutzeit glaubt an den Zusammenhang zahlreicher allergischer Zustände mit Veränderungen der Wirbelsäule und im gleichen Sinne an einen „zervikalen Hochdruck". Reischauer bringt organische Myokardveränderungen mit der Osteochondrose der Halswirbelsäule in Zusammenhang. Das vorliegende Buch zeigt in sehr schönen Abbildungen die Technik chiropraktischer Behandlung, ohne sich auf die oft von der Schulmedizin abweichenden Krankheitsdefinitionen der Chiropraktiker einzulassen. Darin liegt der besondere Vorzug des Buches, das durch seine wirklich ausgezeichnet gelungene Darstellung der Methode und Technik gerade den kritisch eingestellten Arzt dazu anregen wird, den Wert chiropraktischer Behandlung im eigenen Betätigungsfeld zu überprüfen. Das Buch sollte nicht nur den praktischen Arzt und den Kliniker (Neurologen, Orthopäden, Chirurgen, Internisten), sondern auch den Pathologen interessieren. Es könnte ihn in Zusammenhang mit den Arbeiten L. Zuckschwerdts über die Chiropraxis und ihre Krankheitsgenese dazu veranlassen, bei Sektionen auf solche Wirbelverlagerungen zu achten, um von morphologischer Seite her zur Klärung dieser noch umstrittenen Krankheitsauffassung beizutragen. *R. Hasche-Klünder* (*Göttingen*).

Brocher, J. E. W. (Genf), Die Wirbelsäulentuberkulose und ihre Differentialdiagnose. XII, 272 Seiten, 376 Abbildungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953. Preis: Ganzleinen DM 78,—.

Brocher hat es unternommen, außer der Spondylitis tuberculosa alle Erkrankungen der Wirbelsäule in Wort und Bild darzustellen, welche differentialdiagnostisch bei der Tuberkulose zu Fehlbeurteilung Anlaß geben können. Zunächst zeigt er an Hand von 40 Fällen, wie wechselnd, irreführend, ja „harmlos" manchmal der Beginn der klinischen und röntgenologischen Erscheinungen sein kann, wie wenig stereotyp daher die röntgenologische Pathologie der Wirbelsäulentuberkulose ist. Es bestehen vielmehr — um die eigenen Worte des Verfassers zu gebrauchen — zahlreiche röntgenologische Erscheinungsmöglichkeiten, aus welchen der Röntgenuntersucher das Leitmotiv der Diagnose herausfinden muß. An Hand seiner technisch unübertrefflichen Bilder zeigt Brocher weiterhin überzeugend, welche Verbesserung und Treffsicherheit die röntgenologische Diagnostik der Wirbelsäulentuberkulose, aber auch anderer Erkran-

kungen der Wirbelsäule durch das Schichtbildverfahren gewonnen hat, wenn der Untersuchungsgang dem Einzelfall angepaßt wird. Der „große Wurf" dieses Buches besteht in der bildmäßigen Darstellung des Symptomenwandels der Spondylitis in den letzten 20 Jahren und in der differentialdiagnostischen Gegenüberstellung mit anderen Erkrankungen und Fehlbildungen der Wirbelsäule. Unter diesen Erkrankungen sind vor allem zu nennen: Die unspezifische Spondylitis, die Bechterewsche Erkrankung, die Scheuermannsche Erkrankung, die Abtrennung von Wirbelkanten, die Osteochondrose, die Gruppe der Flachwirbelbildungen, die Wirbelsäulengeschwülste, ferner Erkrankungen, die mit diffuser und solche, die außerdem mit Zerstörung oder Verdichtung des Knochengefüges einhergehen (Metastasen, Myelom usw.). Auch seltenere Veränderungen der Wirbelsäule werden der Tuberkulose gegenübergestellt. In einem zusammenfassenden Schlußkapitel des Buches gibt der Verfasser differentialdiagnostische Hinweise röntgenologischer Wirbelsäulensymptome (z. B. Bandscheibenerniedrigung, Deckplattenveränderungen, Keilwirbel, Wirbelsäulenverkrümmung usw.).

Dieses Buch ist weit mehr als ein Bilderband von Röntgenbildern. Das Wesentliche von Pathogenese, Symptomatologie und Behandlung ist in einprägsam knappem Stil zusammengefaßt. Dies und ein gutes Schlagwortverzeichnis gibt dem Werk das Ansehen eines rasch orientierenden Nachschlagewerkes. Es ist eine Monographie gediegener wissenschaftlicher Art, obwohl oder gerade weil es in einer jedem Arzt verständlichen Weise unter Berücksichtigung modernster Untersuchungstechnik und mit Hinweis auf die neueste Literatur den *Stand des Wissens von den Erscheinungsformen aller Wirbelsäulenerkrankungen* vermittelt, welche Anlaß zur Fehlbeurteilung der Spondylitis tuberculosa geben können. Der Georg Thieme Verlag in Stuttgart hat es bei der Ausstattung des Buches an nichts fehlen lassen. Die Wiedergabe der Röntgenbilder ist hervorragend. Es erscheint mir als eines der besten medizinischen Werke, die dieser Verlag in den letzten Jahren herausgebracht hat. Es gehört in die Hand jedes Tuberkulosearztes, Orthopäden, Chirurgen, Internisten, nicht aber zuletzt jedes Pathologen. Vor allem ist die Anschaffung jedem Gutachter dringend anzuraten. Auch der wissenschaftlich interessierte Allgemeinpraktiker wird eine Fülle von Anregungen finden. Das Buch empfiehlt sich selbst durch sein hohes wissenschaftliches Niveau und durch seinen praktischen Nutzen. Darum wird es bald vergriffen sein. *R. Hasche-Klünder (Göttingen).*

Schwenzer, Die Erythroblastose im Lichte der neuen RH-Forschung. Verlag Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt. XII, 168 Seiten. Mit 25 Abbildungen. Preis: DM 20,—, gebunden DM 22,—.

Seit der Klärung der Ursache des Morbus haemolyticus neonatorum ist eine außerordentlich große Zahl von Arbeiten über dieses Problem erschienen. Die Forschungen sind auch noch weitgehend im Gang. Verfasser gibt in diesem Buch einen zusammenfassenden Überblick über das klinische Bild der Erythroblastose. Für den Serologen wäre es erheblich schwieriger, in einem so in Fluß begriffenen Gebiet den richtigen Zeitpunkt zu wählen, an dem er einmal abschließen und Rückschau halten wollte. Der Kliniker ist hier bedeutend besser gestellt, denn wesentlich neue klinische Beobachtungen sind in absehbarer Zeit kaum zu erwarten. Der Leser dieser Arbeit darf nicht erhoffen, hier besonders ausführliche serologische Ausführungen zu finden; es ist nur das Wesentlichste aufgenommen worden, was aber nur dazu beiträgt, das Problem verständlich zu erklären.

Dem Vorschlag des Verfassers, in manchen Fällen nach Erfüllung bestimmter Voraussetzungen zur Vermeidung der Geburt weiterer erythroblastotischer Kinder eine Serilisierung von Ehefrau und Ehemann vorzunehmen, wird man keinesfalls zustimmen können. Solche Erörterungen werden sicher in dem Augenblick in Wegfall kommen, wenn einmal die heute noch fehlende Therapie gefunden ist.

Die Arbeit ist gut geeignet, demjenigen die erforderlichen Grundkenntnisse zu vermitteln, der einen Einblick in das Gebiet bekommen will. Es werden auch dem Erfahrenen manche wertvollen Anregungen gegeben. Dem Buch ist eine weite Verbreitung zu wünschen.

G. E. Voigt (Jena).

Berthold Mueller, Gerichtliche Medizin, ausführlich dargestellt. 1080 Seiten, 178 Abbildungen. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953. Preis: geb. DM 138,—.

Ein umfängliches Werk hat uns der Verfasser beschert, ein ungemein gehaltvolles Nachschlagebuch, das all denen dient, welche am Wesen forenser Medizin Anteil nehmen, sei es aus wissenschaftlichem Interesse, sei es in Erfüllung von Amtspflichten in der Prosektur in der gerichtsärztlichen Anstalt, im Gesundheitsamt, in der Erledigung gutachtlicher Aufgaben bei fraglichen Vergiftungsfällen oder in Vaterschaftsangelegenheiten. Mueller wollte kein Lehrbuch für Studenten und Prüflinge irgendwelcher Grade schreiben; mit eigenen Worten bezeichnete er als Zweck seines Werkes ein ausführliches Buch zu schaffen, „in dem man nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnisse Einzelheiten nachlesen kann, und in dem Literaturangaben die Möglichkeit bieten, sich weiterhin zu orientieren", ein Buch also, das auch wissenschaftlich Arbeitenden ein hinweisender Mentor sein kann. Es ist unmöglich, bei der Fülle des bearbeiteten Stoffes in eine Würdigung von Einzelheiten einzutreten. Es ist aber notwendig, in großen Zügen

anzudeuten, was das Buch enthält. Der Verfasser begann mit Organisations- und Abgrenzungsfragen. Das heißt er beleuchtet, wie in verschiedenen Staaten Rechtsnotwendigkeiten in Hinsicht auf Leben, Lebensgefährdung und Tod, in Hinsicht auf Fragen des Elternverhältnisses usw. gewahrt und unter Einschaltung besonderer Behörden und Ärzte gepflegt und bearbeitet werden, und wie die forense Medizin sich an bestimmte Fächer der Heilkunde anlehnt, z. B. an die pathologische Anatomie, oder in sie breit eingreift, z. B. in die Psychiatrie, wobei von vornherein vom Verfasser darauf verwiesen ist, daß sein Buch sich gerade vom Gebiet der forensen Psychiatrie im speziellen fernhält. Ein zweites Kapitel, dessen Lesung man jungen Kollegen dringend empfehlen möchte, beleuchtet die Situationen des Arztes als Gutachter und Schverständigen. Dann folgen jene speziell gerichtsmedizinischen Dinge, wie die Beurteilung der Beziehung zwischen Tod und Leichenveränderungen, die Tätigkeit der Spurenuntersuchung und sonstige gerichtsmedizinische Technik, die Fragen der Identifikation lebender oder toter Menschen, die Klärung und Bewertung von Körperschäden und tödlichen Folgen durch äußere Einwirkung, ein recht weites Kapitel, das auch die Fragen des „unerwarteten Todes aus natürlichen Umständen" umschließt. Mueller hat in einer ungemein eingehenden Art, auf Grund weit ausgreifender persönlicher Erfahrung all die vielen Möglichkeiten, die hier beleuchtet werden mußten, behandelt und dabei gezeigt, wie sehr der Betrachter und Begutachter all dieser Dinge unter Umständen der Kenntnisse oder Hilfen jener Fächer bedarf, die dem Gynäkologen, dem Chirurgen oder Internisten, dem Kinderarzt, dem Otologen und Ophthalmologen, nicht zuletzt auch dem pathologischen Anatomen geläufig zu sein pflegen. Ein besonderes Hauptstück ist der forensischen Toxikologie gewidmet; dabei wurde der chemisch-toxikologische Giftnachweis, soweit er spezialistische Methodik voraussetzt, nur mit Hinweisen an den Leser bedacht, so daß dieser den Weg zur genaueren Belehrung finden kann. Der Abtreibung und Kindestötung ist ein weiterer Abschnitt gewidmet. Mit „Vaterschaftsfragen" schließt das Buch ab. — In all diesen Kapiteln wird der Leser die Mühewaltung des Verfassers spüren, das Sichere in der Beurteilung vom Ungesicherten zu unterscheiden, das Mögliche und das „offenbar Unmögliche" auseinanderzuhalten bzw. solche Begriffe aus der Rechtspraxis zu erläutern.

Das umfangreiche Werk B. Muellers bedeutet ganz zweifellos eine überaus willkommene Hilfe für alle Ärzte, die in forensen Fällen — insbesondere in strafrechtlichen — als sachverständige Zeugen oder als begutachtende Sachverständige an der Rechtsfindung beteiligt sind. Wenn man einstmals das bekannte Lehrbuch von Hofmann-Haberda als „die Bibel der Gerichtsmedizin" bezeichnet hat, so verdient jetzt das vorliegende Werk des Heidelberger Gerichtsmediziners diesen anerkennenden großen Namen in gleicher Weise. Es in Bibliotheken, ärztlichen Ämtern und medizinischen Instituten jederzeit greifen zu können, erscheint wünschenswert; viel befragte Begutachter in forensen Dingen werden das Werk mit Vorteil ihrer Handbücherei einverleiben. *Gg. B. Gruber* (*Göttingen*).

Feyrter, Friedrich (Göttingen), Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. 234 Seiten, 56 Abbildungen. Verlag für medizinische Wissenschaften, Wilhelm Maudrich in Wien 1953. Preis: geb DM 40,—.

Als die Abhandlung Feyrters „*Über diffuse, endokrine epitheliale Organe*" 1938 in Leipzig erschienen war, fand es bei namhaften Kennern der behandelten Materie willkommene Aufnahme. Die Kritik lobte seine Absicht, neu erkannte Einzelheiten des morphologischen Gegenstandes an den Kreis der Physiologen und der klinischen Pathologen heranzutragen, und pries die große Anschaulichkeit, mit der es die in vorzüglicher histologischer Technik gewonnenen Eindrücke dem interessierten Leser vermittelte. Jenes Werk ist nicht sehr lange nach seinem Erscheinen dem Bombenkrieg zum Opfer gefallen, wenn auch der Verlag schon viele Exemplare hatte hinausgeben können. Nun hat Feyrter in neuer Darstellung das Buch erweitert, um den Bedürfnissen eines aus Klinikern, Experimentalphysiologen und -pathologen zusammengesetzten Leserkreises, wie auch der morphologischen Forschung zu dienen. Diese Neuausgabe werden alle mit Dank begrüßen, denen die Klärung des Problems der „*hellen Zellen*" am Herzen liegt. Äußerst sorgfältig, umsichtig und umfassend hat der Verfasser sein Werk gemeistert. In historischer Gewissenhaftigkeit läßt er die Phasen der Erkenntnisse oder doch der einschlägigen Beobachtungen aufscheinen, seien es Verdienste anderer Untersucher, seien es solche der eigenen Forschung, die ihn schließlich zur Konzeption einer Anschauung führten, welche er heute persönlich über die peripheren, endokrinen Drüsen hegt. Ausgehend von Feststellungen am Ductus pancreaticus war er zu dem Eindruck gelangt, daß neben den gröber körperlich greifbaren epithelialen organartigen Bildungen endokrinen Charakters, die in der Tiefe des Körpers angeordnet sind, auch endokrine oder parakrine epitheliale Organe an der inneren und äußeren Oberfläche des menschlichen Körpers existieren; dabei versteht er unter „innerer Oberfläche" die mukösen Auskleidungen und ihre drüsigen Besonderheiten. Das „*insuläre Gangorgan*" des Pankreas diente ihm gewissermaßen als ein Modell der peripheren endokrinen Drüsen. So betrachtet er nun in dem neuen Buch mit minutiöser Sorgfalt unter Angabe der aufgewendeten technischen Einzelheiten ihres Nachweises und der Erfassung ihrer jeweiligen besonderen Verhältnisse, sowie unter Rückgriff auf vergleichend-histologische Ergebnisse und auf da und dort versuchte experimentelle Erleuchtung der besonderen Funktion all jene Repräsentanten des Systems heller Zellen, die er unter den epithelialen Bauelementen in der Struktur des Magen-Darmschlauches, der Gallenblase, des Bronschialbaumes, der Mundspeicheldrüsen, der Nasenschleimhaut, der Epidermis mit ihren

Anhangsdrüsen und der urogenitalen Wandauskleidung als besonderer Funktionsträger beansprucht. Er verweist auf die endophytische Verankerung dieser Zellen, er schildert ihre Verkettung mit dem peripheren Nervengewebe, und er äußert sich über ein morphologisches Prinzip zentraler und peripherer endokriner Regulationen. Im Duktus dieser Darlegungen erschien es ihm notwendig, sich gegen die Verwirrung des Begriffes der hellen Zellen zu wenden und auch den in der Färbung hell erscheinenden, sogenannten einkernigen Wanderzellen im Deckepithel der inneren und äußeren Körperoberfläche ein Augenmerk zuzuwenden. Der ersten Auflage „über diffuse endokrine epitheliale Organe" ist ein mehrseitiger Hinweis „*über die gegenseitige Abgrenzung der gestaltlichen Erscheinungsform endokrinen und exokrinen Epithels*" entnommen und in der damaligen Fassung auch hier wiedergegeben. Mit einem Anhang „*über ein verbreitetes Prinzip morphologisch faßbarer zentraler und peripherer Regulation*" schließen die Ausführungen des Textes. — Man kann solch reichhaltiges Buch, das denen als Mentor dienen muß, welchen die Aufhellung des Wesens jener hellen Zellen als Forschungsziel vorschwebt, nicht nach seinen unendlich vielen Einzelheiten würdigen. Man muß aber beachten, daß Feyrter sich nachhaltig auf sein Modell stützt, d. h. auf die periphere endokrine Drüsenform, die er als insuläres Gangorgan der Bauchspeicheldrüse dargetan hat und von dem er zu sagen weiß, daß seine unterschiedlichen zelligen Erscheinungsformen mit unterschiedlichen Lebensverrichtungen zusammenhängen. Für jene hellen Zellen der pankreatischen Gangauskleidung seien hämokrine Wirkungen bereits erwiesen, es werde angenommen, daß ferner sich die zentralen endokrinen Drüsen der peripheren bedienen, um das eigentliche Erfolgsgewebe zu seiner Tätigkeit anzutreiben; in diesem Sinne vermutet der Verfasser eine „*parakrine*" Funktion der hellen Elemente des insulären Gangorgans — und analog dazu auch parakrine Leistungen anderer peripher endokriner Drüsen. Als dritte Partialfunktion hält er eine fermentative Tätigkeit, also eine Sekretion aus den hellen Zellen des Pankreasgangs in das Pankreassekret hinein für möglich. Schließlich ist Feyrters Feststellung für die Pathologie bedeutsam, daß für die peripheren endokrinen Drüsen eine Sproßungsmöglichkeit in die Tiefe der Organstruktur besteht, eine Endophytie, deren fakultative Entfaltung zu karzinoiden Gewächsen führen kann. Es besteht die Forderung, Extrakte solcher Gewächse mit Methoden der physiologischen Chemie und der Pharmakologie zu prüfen. Aus den Ergebnissen solcher Prüfung verspricht sich der Verfasser „aufschlußreiche Einblicke auch in die Lebenstätigkeit ihrer Mutterzellen".

Dem Buch, das überall die originelle und verheißungsvolle Forschungsart eines ungemein hingebungsvollen Meisters der Histologie, darüber hinaus aber eines durch weite und breite Schau begabten Biologen fortgesetzt einprägsam dartut, ist, abgesehen von den Textabbildungen, durch nochmaligen, sehr gelungenen Tafeldruck sämtlicher Illustrationen bereichert. Nicht vergessen sei das sorgsam übersichtliche Literaturverzeichnis von 16 Seiten Umfang.

Gg. B. Gruber (Göttingen).

Jahn, Dietrich, Regensburger Jahrbuch für ärztliche Fortbildung. Bd. III, 3. Lieferung. Verlag Rob. Lerche, München (15), 1953. Preis: DM 3,—.

Mit einem Vortrag über *Arzt und Gesellschaft* von Hans Neuffer (Stuttgart) beginnt dies Heft, das im übrigen der *Virusfrage in der Pathologie* zugewandt ist. In allgemeiner Sicht behandelt Walter Kikuth (Düsseldorf) *Ergebnisse und Probleme der Virusforschung.* B. de Rudder (Frankfurt a. M.) beleuchtet *Epidemiologie und Klinik der Poliomyelitis*, während Max Lange (Tölz) sich der *operativen Behandlung der Poliomyelitisfolgen* zuwandte, ein Kapitel, das er mit mannigfachen Abbildungen illustriert hat. Schließlich folgt noch ein Vortrag über *Viruserkrankungen im Kindesalter* von A. Wiskott (München), der sich über die in Hinsicht auf die 1948 von Dalldorf und Sicles entdeckte, als *Coxsakie-Virus* benannte Erregergruppe und die „*Wegbegleiter*"-*Epidemien der Poliomyelitis* äußerte, welche in poliomyelitisartigen Bildern (von serös meningitischer Form und Lähmungen) über Krankheitszustände nach Art der *Myalgia epidemica* sive *Pleurodynie* (*Bornholmsche Krankhiet*) und über fieberhafte Infektionen unter dem Begriff der *Sommergrippe* zutage treten. Wiskotts Ausführungen galten weiterhin den *Masern*, insbesondere ihren enzephalitischen Komplikationen, der *Vakzinations-Enzephalitis*, den *Varizellen*, den *Röteln*, der *Mumpsvirusinfektion*, dem *Pfeifferschen Drüsenfieber* (= der infektiösen Mononukleose), der *akuten infektiösen Lymphozytose* und der *frühinfantilen interstitiellen Viruspneumonie* mit ihrem nicht-fibrinösen Ödem in den Alveolen und der proliferativen, plasmazellulären massiven Veränderung im interstitiellen Gewebe. Er erwähnte ferner eine auf Viruswirkung bezogene, von Durchfallserscheinungen begleitete Ernährungsstörung, die lokalisiert in streng geschlossenen Abteilungen aufzutreten pflegt und endlich eine *Myokarditis von Säuglingen*, welche im Raum von München, in Oberbayern und in der Schweiz beobachtet worden sind; diese Myokarditis ist epidemiologisch und nosologisch noch nicht ganz scharf abgegrenzt; wahrscheinlich entspricht sie einer Virusinfektion. Doch sind überraschende Lösungen anderen ätiologischen Charakters nicht ganz von der Hand zu weisen. *Gg. B. Gruber (Göttingen).*

Jahn, Dietrich, Regensburger Jahrbuch für ärztliche Fortbildung. Bd. III, 4. Lieferung. Verlag Rob. Lerche, München (15), 1953. Preis: DM 3,—.

Fragen der Konstitutions- und der Erbforschung sind die Vorträge dieser Reihe gewidmet. O. Frh. von Verschuer beginnt sie mit einer reichhaltigen und überzeugenden



Darlegung der **Bedeutsamkeit der Erbforschung für die praktische Medizin.** Der gewählte Titel ist bescheiden genug; denn der Vortragende hat seine Hörer tief ins Gebiet der Erb- und Zwillingsforschung geführt und den Einfluß von Erbe und Umwelt auf die Entwicklung des Menschen dargetan. Er betonte schließlich: Die Analyse der konstitutionellen Gegebenheiten, wie der Erb- und Umweltsverhältnisse erbgleicher Zwillinge habe nur in einem Teil der Fälle zu einer einigermaßen befriedigenden „Erklärung“ geführt, warum Menschen derselben erbbedingten Konstitution ohne erkennbare äußere Ursachen ganz verschieden leidend werden oder sterben. Die Zwillingsforschung als die beste Methode für die Diagnose von Erbe und Umwelt unter den Krankheitsursachen habe uns an die Grenze der kausalen Erb-Umwelt-Analyse geführt. „Der Mensch ist keine Maschine! Demnach gibt es auch offenbar Krankheiten, die im einzelnen Fall nicht aus den vom Erbe oder aus der Umwelt kommenden Ursachen befriedigend ‚erklärt‘ werden können. Es sind dies Krankheiten, bei welchen die pathogenetischen Beziehungszusammenhänge nicht nur sehr vielfältig, sondern auch außerordentlich locker und schwankend sind. Nach heutiger Sicht der Dinge könnte es sich dabei um drei verschiedene Erscheinungen handeln: 1. Umsetzung von mikrophysikalischen Einzelerscheinungen in Vorgänge von makrophysikalischem Ausmaß, 2. bestimmte Fälle von Virusinfektion, 3. psychosomatische Erkrankungen.“ — F. **Curtius** (Lübeck-Ost) wandte sich dem Thema der **persönlichen Krankheit im Licht der neueren Konstitutionsforschung** zu. H. **Kämmerer** (München) äußerte sich zur **Erblichkeit der allergischen Diathese.** O. **Ullrich** behandelte die Frage der **multiplen Abartungen als erbbiologischen Problems in der Psychiatrie,** während B. **Schulz** sich über **Aufgaben und Ergebnisse der psychiatrischen Erbforschung** äußerte. *Gg. B. Gruber (Göttingen).*

Jahn, Dietrich, Regensburger Jahrbuch f. ärztliche Fortbildung. Bd. III, 5. Lieferung, Seite 207–256. Verlag Robert Lerche, München (15). 1953. Preis: DM 3,—.

In diesem Heft, dessen Aufsätze dem Problem des Alterns zugewandt sind, bespricht L. **Burkhardt** (München) die **Erscheinungen des Alterns, zugleich ein Grenzgebiet und Kernproblem der Pathologie.** In zahlreichen Hinweisen machte er aufmerksam auf die vielseitigen und engen Relationen des Alterns und seiner biologischen Probleme zu allen und gerade auch den wesentlichsten Gebieten und Fragestellungen der Krankheitslehre. Altern sei ein an sich absolut normaler, ja lebensnotwendiger Ablauf, und jedes Individuum stehe auch hier unter dem Gesetz seiner besonderen Norm. Diese individuelle Norm des Alterns bedinge aber zugleich auch die jeweils besondere Art und Weise zu erkranken, sich mit krankmachenden Schäden auseinanderzusetzen, von ihnen versehrt zu werden. Wer das Gesetz des Alterns und seine individuellen Variationen durchschauen könnte, täte damit zugleich einen tiefen Blick in die pathogenetischen Potenzen des Individuums. — Überaus eingehend und plastisch schildert M. **Bürger** (Leipzig) die **stofflichen Grundlagen des Alterns und ihre Beziehungen zur Krankheit.** Ihm schließt sich W. **Hohmann** mit gut illustrierten Ausführungen über die **krankhaften Altersveränderungen der Knochen und Gelenke** an, indes **Adalbert Kehrer** (Münster i. W.) in sehr feiner Art sich über das **psychische Altern** verbreitet. Er tut das nicht nur in biologischer Betrachtung, sondern vielfach unter geistreicher Bezugnahme auf geschichtliche Erfahrungen, Literaturwerke, Selbstzeugnisse bedeutender Geister und Feststellung der eigenartigen Wandlung und Rückwandlung, die sich im Alterswerk darstellender Künstler offenbart haben. Die Lesung dieses Aufsatzes — obwohl sein Inhalt ernst und mahnend genug ist — bietet weise Belehrung und zugleich hohen Genuß. Tröstlich klingt **Kehrers** Darstellung aus in dem Verlangen und der Empfehlung einer Eugerasie, d. h. der Kunst und Verpflichtung des **guten Alterns**, einer Aufforderung, die sich nicht nur an den Einzelnen, sondern auch an seine menschliche Umwelt wendet und in der psychischen Hygiene ihren Rückhalt hat. — Schließlich findet sich in dem Heft noch ein Aufsatz von **Anton Fonio** über die **chirurgische Behandlung der Hyperthyreosen.** *Gg. B. Gruber (Göttingen).*

Retsch, Heinz, Hermann, Die Cytodiagnostik des weiblichen Genitalkarzinoms. VIII, 60 Seiten, 68 Abbildungen und 3 Tabellen. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1953. Preis: Kart. DM 10,80.

In dieser als Beilageheft zur Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie erschienenen Abhandlung will der Verfasser den Lesern einen kurzen Leitfaden der Zytologie des weiblichen Genitales geben, die sich auf die häufigsten und wichtigsten Veränderungen der Einzelzellen oder Zellgruppen benigner oder maligner Art beschränkt. Demgemäß wurde auch das sehr gut reproduzierte Bildmaterial ausgewählt. In wohl abgegrenzten Kapiteln sind behandelt die Technik der Zellgewinnung, Färbeverfahren und Färbetechnik, das normale Portio- und Scheidenepithel, die endozervikalen und -korporalen Epithelzellen sowie Zellveränderungen auf physiologischer und pathologischer Basis, die Zytodiagnostik des Plattenepithelkarzinoms, das zytologische Bild des Adenokarzinoms, Zytodiagnostik des Aszitespunktates, Veränderungen des Zellbildes während der Radium- und Röntgentherapie, alles Ergebnisse der persönlich vom Verfasser geübten Zytodiagnostik am weiblichen Genitale. In einem allgemeinen Abschnitt über den Wert solcher Zytodiagnostik ist als Fehlerquote genannt eine solche von 5,54 % bei eindeutig gutartigen Fällen und eine andere von 14,51 % bei der Gesamtzahl der weiblichen Genitalkrebse. Nach den Erfahrungen des Autors ist es einleuchtend, daß die Zytologie dort ihre erfolgversprechendste

Anwendung gefunden hat, wo es möglich war, Zellmaterial unmittelbar unter der Sicht des Auges zu entnehmen, wie es z. B. an der Portio uteri durchführbar ist. Die Cytodiagnostik stelle in der Frauenheilkunde eine wertvolle Ergänzung der Methoden dar, die zur Auffindung beginnender Genitalkarzinome führen können. In Zusammenarbeit mit der Kolposkopie sei ihre Leistungsfähigkeit noch gesteigert worden, so daß sich heute die beiden Verfahren sinnvoll ergänzen. Der Zelltest — und das müsse immer wieder betont werden — wolle, den Ausführungen Papanicolaous folgend, nur als Selektionsmethode verstanden sein. Wenn auch seine Treffsicherheit z. B. beim Kollumkarzinom derart hoch liege, daß der geübte Untersucher mit seiner Hilfe bei der Früherkennung der Mikrokarzinome erstaunliche Resultate erzielen könne, so habe doch der Pathologe an Hand des Gewebsschnittes die endgültige Diagnose zu stellen.

Die lehrreiche Darstellung ist gut zu lesen und sei allen empfohlen, die sich mit der Problematik des Genitalkrebses der Frau beschäftigen. *Gg. B. Gruber (Göttingen).*

James Campbell Todd, Arthur Hawley Sanford und **Benjamin B. Wells**, Clinical Diagnosis by Laboratory Methods, a Working of clinical Pathology. 12. Aufl. 998 Seiten, 946 Illustrationen in 403 zum Teil farbigen Abbildungen. W. B. Saunders Comp., Philadelphia und London 1953.

Kein Taschenbuch, wie es für gleiche Zwecke bestimmt das einstige berühmte in 50 Auflagen erschienene handliche Werk der Medizinisch-Klinischen Diagnostik von Otto Seifert und Friedrich Müller gewesen ist, sondern ein stattlicher Band im Format der Handbücher behandelt in 21 Kapiteln die Haupt- und Grenzmethoden der Untersuchungsweisen im Kreis der klinischen Medizin. Mikroskop, Sputum, Harn, Blut, klinische Chemie, Magen- und Duodenal-Inhalt, Faeces, tierische Parasiten, Eiter, Punktate und Verimpfungen auf Tiere, bakterielle Besonderheiten im Gebiet von Mund, Rachen, Ohr und Auge, Virusarten und Rickettsien, bakteriologische Arbeitsweisen, Milch- und Wasseruntersuchungen, Serologischer Lues-Nachweis, Serologische Testung anderer als syphilitischer Krankheiten, medizinische Mykologie, Vakzinen, Antibiotica, biologische Hautprüfung, endlich Ausführungen über Samen und Hormone sind übersichtlich, klar und knapp behandelt. In einem Appendix finden sich noch Anweisungen über Lösungs-, Gewichts- und Äquivalent-Verhältnisse. Dann folgt ein Register der Krankheitsdinge, die im Buch behandelt sind; ihm folgt ein allgemeineres Sachverzeichnis. Den einzelnen Kapiteln sind Literaturhinweise auf im wesentlichen englisch geschriebene Quellen angehängt.

Gg. B. Gruber (Göttingen).

Fromme, Albert, Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Carcinoms. 270 Seiten, 20 Abbildungen. Verlag von Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig 1953.

Die im Rahmen der „Beiträge zur Krebsforschung“, herausgegeben von R. Schröder, Leipzig, erscheinende Monographie von Fromme eröffnet diese Beiträge mit einem sehr bedeutsamen und wichtigen Werke. Allerdings müßte eine eingehende Besprechung und Würdigung dieses Buches beinahe selbst wieder eine Monographie darstellen; das geht ja aber wohl nicht an, und so muß der Referent sich darauf beschränken, im wesentlichen wenigstens eine Angabe über den Inhalt dieser Monographie zu geben und die Kritik, die besonders an dem zweiten Teil des Werkes erforderlich wäre, fast nur andeutungsweise zu gestalten. In dem ersten Teil der Arbeit behandelt Fromme die Entwicklungsgeschichte des Mesenchyms, dann alles das, was sich aus Gewebszüchtung für die Fragen der Bedeutung des Mesenchyms etwa ableiten läßt. Die spezielle Entwicklungsgeschichte des Mesenchyms wird ziemlich eingehend behandelt und hier insbesondere auch die Frage angeschnitten, ob nicht vielleicht das Sympathikusgewebe sich vom Mesenchym und nicht vom Ektoderm ableite, eine Frage, die ja bis jetzt, soweit ich sehe, noch keineswegs sicher entschieden ist. Bezüglich der Eigenschaften des mesenchymalen Gewebes, welches ja als ein Dauergewebe, nicht als ein Zeitgewebe aufgefaßt wird, wird die Ansicht vertreten, daß in diesem Mesenchym überall Reste embryonaler Zellen vorhanden sind, ein emanipotentes Gefäßmesenchym in und an den Kapillaren. Diese Gewebe und Organe, die entwicklungsgeschichtlich aus diesem Zellsystem entstehen, können auch im ausgereiften Körper neu gebildet werden, wenn auch allmählich mit dem Altern die Lebenskraft nachläßt. Diese Zellen, die mit dem retikoloendothelialen System identifiziert werden, sollen gegen von außen oder innen kommende schädliche Einwirkung besonders empfindlich sein. Das Mesenchym greift auch ordnend auf das Wachstum ein und ist für die Regeneration das wichtigste Zellsystem; es wird geradezu als das Zellsystem des Lebens bezeichnet, und es wird ihm die Fähigkeit der Abwehr gegenüber den allerverschiedensten Schädigungen zugeschoben. Diese Lehre von Bau und Funktion des Mesenchyms ist geeignet, erneut die Einheit des Organismus herauszustellen, mit anderen Worten, es gibt überhaupt keine lokale Krankheit, sondern die verschiedensten Krankheiten sollen einheitlich bei dieser Lehre von Bau und Funktion des Mesenchyms betrachtet werden.

Der zweite, etwas ausführlichere Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Mesenchymtheorie des Karzinoms, ausgehend von der Ansicht, daß das Karzinomproblem kein reines Zellproblem sein kann, sondern ein Ganzheitsproblem. Die Mesenchymzellen bilden das sogenannte innere Medium des Zellsystems. Die Stellung des Mesenchyms ist eine dominierende, da ohne seine Beteiligung nichts im Körper geschehen kann, auch nicht die Entstehung eines Karzinoms.

Keine Karzinomtheorie kann irgendwelche Gültigkeit besitzen, die nicht dieses lebenswichtige Zellsystem berücksichtigt. Ist dieses Mesenchymzellsystem aber durch äußere Einflüsse oder durch zu starken Verbrauch oder durch Gifte (hier werden besonders Stoffe, wie Tee und Tabak, angeführt) in seiner Lebenspotenz geschädigt, so verliert es die Fähigkeit, als Ordner zu wirken und die durch Mutation veränderten Zellen zu beseitigen. Daher kann sich erst nach Verbrauch der mesenchymalen Potenzen ein Karzinom entwickeln, weil nun eine Störung des Gewebsgleichgewichtes eingetreten ist.

Es sind sehr viele einzelne Punkte in Frommes theoretischen Ausführungen, die nicht so ohne weiteres als bewiesen, ja vielleicht nicht einmal als wahrscheinlich hingenommen werden können. Manche Zitate dieser pathologisch-anatomischen Beobachtungen werden wohl heute etwas anders gedeutet werden müssen als es ursprünglich geschehen ist. Manche klinischen Beobachtungen, die zur Illustration herangezogen wurden, sind für den kritisch eingestellten Pathologen doch etwas zweifelhaft. Besonders auch die Ausführungen über Beziehung von Karzinom und Sarkom müssen nach Ansicht des Referenten sehr wesentlich modifiziert werden.

Wie aus dem Vorwort des Verfassers zu ersehen ist, haben sich die Kliniker sehr freudig den Frommeschen Theorien angeschlossen, während die pathologischen Anatomen, wenigstens nach den wenigen angeführten Äußerungen, doch einigermaßen zurückhaltend sind. Daraus ergibt sich ohne weiteres, daß aus dem Buch sehr viel zu lernen ist, daß es sehr viele Anregungen gerade auch für den pathologischen Anatomen bringt und also somit dieses Werk vielleicht um so größere Bedeutung beanspruchen darf, je mehr der Kritiker daran auszusetzen hat. Das einschlägige Schrifttum, auch das pathologisch-anatomische Schrifttum, ist recht eingehend berücksichtigt. Daß viele einschlägige Arbeiten deutscher und vor allem fremder Forscher nicht berücksichtigt wurden und auch nicht so leicht berücksichtigt werden konnten, tut der Brauchbarkeit des Werkes Abbruch. *Walther Fischer (Jena).*

Willis, R. A., Pathologie der Geschwülste. Zweite Auflage, 997 Textseiten und 54 Seiten Register. Butterworth Company, London 1953.

Dieses Werk des früher in Australien und jetzt als Professor der Universität in Leeds tätigen Pathologen ist 5 Jahre nach seinem ersten Erscheinen jetzt in 2. Auflage erschienen. Man kann von diesem Werk nur sagen, daß es wirklich ein Standardwerk ist und den anderen Handbüchern über Geschwulstpathologie sicher erheblich überlegen ist. Im einzelnen bringt das Buch in 12 Kapiteln im 1. Teil eine allgemeine Pathologie der Geschwülste mit einer ganz kurzen Zusammenfassung des Ganzen in einem Schlußkapitel. Der 2., etwa viermal so lange Teil des Werkes befaßt sich mit der speziellen Pathologie der Geschwülste, die hier in 49 Kapiteln, je nach den in Frage kommenden Organen, abgehandelt werden. In jedem einzelnen Fall ist sehr eingehend besprochen, was über die Häufigkeit, die Alters- und Geschlechtsverhältnisse, den makroskopischen und auch den mikroskopischen Bau bekannt ist. Vielfach wurden auch einzelne Krankengeschichten und Obduktionsberichte kurz wiedergegeben. Auch die Frage der weiteren Ausbreitung der Geschwülste, der Metastasenbildung, ist genauer besprochen und jeweils auch auf die einschlägigen Theorien über die vermutlichen Ursachen dieser Geschwulstbildungen eingegangen. Am Schluß jeden Kapitels ist die einschlägige Literatur ausführlich angegeben, allerdings im wesentlichen das anglo-amerikanische Schrifttum berücksichtigt, aber doch vielfach auch das deutsche Schrifttum, wenn auch etwas erratisch, berücksichtigt (vermutlich wohl aus denselben Gründen, wie das ja auch bei uns in Deutschland für das ausländische Schrifttum, wenn auch nicht in diesem Maße, zutrifft!). In dem Buche finden sich nicht weniger als 500 Abbildungen, ganz überwiegend von den mikroskopischen Befunden, und zwar Mikrofotogramme. Man findet selten in einem Buch durchweg so gute Abbildungen, wie sie hier vorliegen, und mindestens kann man an allen auch auf den ersten Blick erkennen, was erkannt werden soll. Auf farbige Abbildungen konnte also daher sehr wohl in diesem Buch verzichtet werden. Durchweg erkennt man die große persönliche Erfahrung des Autors und seine ausgezeichnete kritische Haltung zu den verschiedenen Fragen. So ist es wirklich ein Genuß, in diesem Buche zu lesen, und ich zweifle nicht, daß es in Bälde noch weitere Auflagen erleben wird, die durchaus keine Neubearbeitungen sein müssen. Der Preis des Buches mit 84 Schilling scheint mir eigentlich recht niedrig gehalten zu sein. Ich möchte dem Buch auch bei uns in Deutschland eine recht große Verbreitung wünschen. *Walther Fischer (Jena).*

Lickint, F., Ätiologie und Prophylaxe des Lungenkrebses. Beiträge zur Krebsforschung, Band 2. Verlag Th. Steinkopff, Dresden und Leipzig 1953. Preis: DM 12,50.

Hier liegt eine monographische Bearbeitung der Ätiologie und Prophylaxe des Lungenkrebses vor, und zwar aus der Feder von Lickint, der sich ja ganz speziell mit der Frage des Zusammenhangs von Lungenkrebs und Tabakverbrauch beschäftigt hat. In dieser Monographie werden zunächst in einem allgemeinen Teil die Voraussetzungen behandelt, insbesondere die Tatsache, daß der Lungenkrebs beim männlichen Geschlecht so stark überwiegt, und ferner die Frage: warum wohl ein solch überwiegender Anstieg des Lungenkrebses festzustellen sei. In einem zweiten Teil, der von der Ätiologie handelt, wird zunächst die Frage der Infektionen kurz behandelt, sodann auf 30 Seiten die Frage der chemischen Stoffe als Ursache. (Nicht weniger

als 30 verschiedene Stoffe werden im einzelnen angeführt.) Nach kurzer Bemerkung über physikalische Kräfte als Ursache, kommt der eigentliche Teil der Arbeit, nämlich die ätiologische Bedeutung des Tabakrauches. Da wird zunächst besprochen, was als Rauchstraße bezeichnet wird. Es folgen statistische Betrachtungen über die Voraussetzung zur Klärung der „Tabakrauch-Ätiologie" und Betrachtungen über den „Siegeszug der Zigarette" und den „Todeszug des Lungenkrebses". Dann folgen die wichtigen Abschnitte über den Tabakverbrauch der Lungenkrebskranken und die Angabe der krebserzeugenden Stoffe im Tabakrauch und die experimentellen Versuche. Es wird sodann die Bedeutung der Disposition bei tabakogenem Lungenkrebs erläutert und die Frage der Latenzzeit des tabakogenen Lungenkrebses. Sodann in kurzen Ausführungen Gedanken zum Entstehungsmechanismus des tabakogenen Lungenkrebses. Der dritte Abschnitt handelt von der Prophylaxe. Ein kurzes Nachwort, ein 34 Seiten umfassendes Schrifttumsverzeichnis und ein 13 Seiten langes Autorenregister, und sodann ein kurzes Sachregister beschließen das Buch.

Man sieht aus diesen Angaben, daß als ätiologischer Faktor des Lungenkrebses insbesondere die Zigarette als wichtigster (wenn nicht als ausschließlicher) Faktor betont wird, und die beigebrachten statistischen Unterlagen dienen auch sehr dazu, eine solche Ansicht zu stützen. Für den sehr kritisch eingestellten Referenten wäre, allgemein gesagt, zu bemerken, daß die statistischen Unterlagen, auf die er sich stützt, außerordentlich verschiedene Wertigkeit haben. Es zeigt sich vielleicht weniger bei den Angaben des Tabakverbrauches bei den Lungenkranken, als bei den Angaben über die Häufigkeit der Lungenkrebse, wie auch über die Geschlechtsaffinität. Hier sind dem Autor leider einige wichtige zusammenfassende Arbeiten entgangen. Auch eine in letzter Zeit erschienene Bearbeitung dieser Fragen aus der Feder englischer Autoren läßt die überwiegende Bedeutung für die Lungenkrebse in etwas zweifelhafterem Licht erscheinen. Aber diese kleinen Ausstellungen tun dem Werte des Buches in seiner Gesamttendenz keinerlei Beeinträchtigung, und können höchstens dazu anregen, daß auf dem von Lickint eingeschlagenem Wege weitere Beachtungen und Forschungen unternommen werden. Dann wird vielleicht auch bis zu einem gewissen Grade der Wunsch des Autors erfüllt werden, daß die „100 Tausend' bis 200 Tausend Deutsche, die in den nächsten 10 Jahren dem Lungenkrebs zum Opfer fallen werden", vor diesem Schicksal bewahrt würden, wenn die Ärzte etwas dagegen unternehmen.

Walther Fischer (Jena).

Schmidt, Ferdinand, Über die Virustheorie-Induktionstheorie der Krebsentstehung. Beiträge zur Krebsforschung Bd. 3, herausgegeben von Schröder, Leipzig. Verlag von Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig 1953. Preis: geb. DM 13,—.

Die vorliegende Monographie von Ferd. Schmidt, Assistent an der Abteilung für biologische Krebsforschung an dem Akademie-Institut Berlin-Buch, befaßt sich mit der Virustheorie der Krebsentstehung.

Im 1. Abschnitt wird von den theoretischen Grundlagen gesprochen, nämlich von dem Begriff der Induktion maligner Tumoren, von der Entstehung histologisch neuartiger Tumoren, besonders auch nach heterologer Impfung und endlich wird auf alte Geschwulsttheorien eingegangen, vor allem aber auf die Mutationshypothese. Hier werden die von den verschiedensten Forschern vorgebrachten Einwände gegen die Bauersche Ansicht genau gewürdigt und dargetan, daß trotz der großen Problematik des derzeitigen Standes der Forschung man der Annahme eines subzellulären Agens für die Geschwulstentstehung mehr Beachtung schenken müßte, als gemeinhin geschieht.

Die Induktionshypothese als Arbeitshypothese wird nun im 2. Teil des Buches genauer begründet, und insbesondere auf die Forderung nach Entwicklung des neuen Tumors an einer Impfstelle eingegangen, wobei insbesondere der Bittner-Faktor, die Versuche Tinozzis und der Induktionsfaktor beim Teerkarzinom eingehend gewürdigt werden. Dann wird die Forderung nach histologisch gleicher Struktur besprochen und die Frage des dauernden Wachstums und der Überpflanzbarkeit auf weitere Versuchstiere der gleichen Art. Sodann werden auf einigen Seiten wichtige Fälle aus der menschlichen Pathologie gebracht, die am besten im Sinne der Induktionshypothese zu erklären sind. Der Ursprung des induzierenden Faktors muß vorläufig noch offen gelassen werden, und es wird vor allem dem Experiment in Zukunft noch viel größere Bedeutung zukommen als bisher.

Eine Übersicht über das einschlägige Schrifttum (12 Seiten), ein Autorenregister und ein Sachregister beschließen das 134 Seiten umfassende Buch, das all denen, die sich mit der Frage der Virustheorie von Tumoren und ähnlichen Problemen beschäftigen, viel Anregung gibt und eine zuverlässige Einführung in dieses Problem bietet. *W. Fischer (Jena).*

Kraus, M., Probleme der Ohrphysiologie und neue Lösungsversuche. VIII, 94 Seiten. Mit 8 Abbildungen. Springer-Verlag Wien 1953. Preis: Steif geheftet DM 10,—.

Das Ohr ist bei seiner Kleinheit wohl immer noch das fragenreichste Kapitel der menschlichen Physiologie. Alle bisherigen Theorien weisen bedenkliche Erklärungslücken auf und können nicht voll befriedigen. Das gilt sogar für die Machsche Schallabflußtheorie, ebenso für die Zeittheorie des Richtungshörens und vieles andere. Auch das Zusammenspiel des so eng gekoppelten eigentlichen Hörorgans in der Schnecke und des allein oder vorwiegend der Gleichgewichts-

funktion dienenden Vorhofbogengangsapparates ist noch ungenügend geklärt. Eine neuartige und vorurteilsfreie Durcharbeitung des ganzen Fragengebietes glaubt der Verfasser in diesem Büchlein vorlegen zu können. Die Frage laute manchmal nicht wie gewohnt: „Wozu dient dieses oder jenes anatomische Detail?“, sondern umgekehrt: „Wie müßte das Organ konstruiert sein, um diese Leistungen vollbringen zu können?“ Der Verfasser konnte in Einzelarbeiten, die in dieser Schrift einen Niederschlag der wesentlichen Ergebnisse gefunden haben, auf diese Weise zu teilweise überraschenden Feststellungen gelangen, die folgendes betreffen: Anatomie des äußeren und mittleren Ohres, die sogenannte Knochenleitung, die Schnecke und die Hörtheorien, das Cortische Organ, das Richtungshören, das endolymphatische System, Bogengangsapparat und Nystagmus, Funktion des Bogengangssystems, Mechanik des Otolithenapparates, Funktion und Bedeutung des Otolithensystems, Reizauslösung an den Sinnesendstellen. Die kleine flüssige Schrift bietet beachtliche Anregungen nicht nur für Otologen, sondern auch für Physiologen, Anatomen, Pathologen und Physiker. *Zange* (*Jena*).

Kauffmann, Friedrich (Wiesbaden), Verhandlungen der Dtsch. Gesellsch. f. Innere Medizin. 59. Kongreß, Wiesbaden, 13.–16. April 1953. 586 Seiten, 142 Abb. und 36 Tab. Verlag von J. F. Bergmann, München 1953.

Diese Tagung, der als Vorsitzender Gerhard Katsch (Greifswald) eine knappe Eröffnungsansprache vorausschickte, wandte sich drei großen Fragegebieten zu, die in besonderen Referaten beleuchtet wurden. Der Regulationspathologie widmete P. Holtz (Frankfurt a. M.) unter dem Titel „*Wirkstoffe des vegetativen Nervensystems*“ den ersten Bericht, der sich mit dem funktionellen Wesen des Acetylcholins des Adrenalins und Noradrenalins sowie des Histamins befaßte. Hans Hoff (Wien) trug vor über „*Vegetative Dystonie, ein Krankheitsbild?* Er besprach ihre organische Fundierung, ihre Psychopathologie und ihre Begutachtung. J. H. Schultz (Berlin) wandte sich in höchst interessanten Ausführungen dem Thema „*Regulation und Psyche*“ zu, indes Fritz Mohr (Düsseldorf) von der „*Therapeutischen Verwendung bedingter Reflexe*“ handelte und W. Metzger (Münster i. W.). *Über den Seelenbegriff*“ referierte. Ferdinand Hoffs Ausführungen faßten „*Die Bedeutung der regulationspathologischen Sicht für die Therapie*“ ins Auge. „*Die Rolle der Bluteiweißkörper im Regulationsgeschehen*“ schilderte H. Bennholdt (Tübingen). – Das zweite Hauptthema „Der Stoffwechsel der Fette“ spiegelte sich im Referat von K. Lang (Mainz), während dem dritten Fragenkreis „Vergleichende Pathologie“ sich J. Dobberstein (Berlin) mit einem Referat über „*Vergleichende Pathologie und innere Medizin*“, E. Frauchiger (Bern) mit einem Vortrag über „*Neurologische und psychopathologische Erkenntnisse aus der vergleichenden Tier-Mensch-Betrachtung*“ und S. Scheidegger (Basel) mit Darlegungen „*Über vergleichende Pathologie der Schilddrüse*“ zuwandten, Paula Hertwig (Halle) referierte über „*Lehren und Probleme aus der vergleichenden und experimentellen Säugetiergenetik*“, G. Pallaske (Leipzig) über „*Die Bedeutung der vergleichenden Pathologie für das Wesen und die Bekämpfung der Tuberkulose-Erkrankung*“.

Abgesehen von diesen Referaten umfaßten die Wiesbadener Verhandlungen annähernd 100 Einzelvorträge. Es ist unmöglich, sie alle in dieser hinweisenden Rezension zu besprechen. Doch sei in kurzem Lauf noch eine Reihe von Ausführungen erwähnt, die auch morphopathologisches Interesse haben, nämlich von G. Schettler (Marburg/Lahn) „*Lipoidstoffwechsel und Arteriosklerose*“, von J. Zadek und H. Richter „*Zur Ätiologie der Lymphogranulomatose*“, von H. Neumann und E. Kreis über „*Phasenoptische Untersuchungen an Gewebszellen*“, von H. Fischer und V. Bornemann (Tübingen) über „*Phagozytose in kolloidalen Lösungen*“, von H. H. Hennemann (Berlin) über „*Seltene Darmparasiten des Menschen*“, von J. Jacobi (Hamburg) über „*Operable Herzleiden, neue Probleme für den Internisten*“, von H. Reindell, H. Klepzig und K. Musshoff (Freiburg/Breisgau): über „*Anpassungsvorgänge des gesunden und kranken Herzens*“, von H. E. Bock, H. F. v. Oldershausen und A. Tellesz (Marburg/Lahn) zur Frage: „*Was leistet die Leberpunktion bei der Tuberkulose?*“, von W. Mohr und W. Hoenig (Hamburg) über „*Myokardschädigung bei Protozoen-Erkrankungen, insbesondere bei Toxoplasmose*“, von L. Brat (Oldenburg) über „*Das Herz beim Myxödem*“, von F. Claussen (Waldbröl), „*Über die Zunahme der entkalkenden Osteopathien und zugleich der Osteochondrosen nach dem Kriege*“.

Besonders sei noch ein Vortrag von Hans Reitter (Düsseldorf) hervorgehoben, der sich mit der „*Speranskyschen Doktrin*“ befaßte, zu der er im Lichte der Nachprüfung ihrer Grundphänomene Stellung nahm, nämlich in Hinsicht auf komplexe Krampfzustände in Modellversuchen, auf die Standardformen neuraler Dystrophie und ihren quantitativen Varianten, auf den Entzündungsvorgang und auf die Frage eines positiven trophischen Einflusses bei peripherer nervaler Reizung bzw. bei exzessiver Provokation unter Beteiligung verschieden weiter segmentaler oder übersegmentaler Nervenbahnen. Wenn auch manche Einzelergebnisse den Resultaten Speranskys entsprachen, so schließt Reitter doch, es verlange die von Speransky vorgenommene synthetische Betrachtung der gefundenen Phänomene schon vom Experimentellen her eine kritische Einstellung. Von der Theorie her müsse man gegen Speranskys Hypothese einwenden, daß sie in einseitiger Weise das humorale, insbesonders das endokrine System unberücksichtigt läßt und die Rolle der Peripherie bei der Ausbildung von Krankheitserscheinungen unterschätzt. Da aus seiner Lehre bereits praktische, auch gutachtliche Konsequenzen gezogen wurden, möchte Reitter vor der Verwechslung der Hypothese mit den ihr zugrunde liegender Tatbeständen warnen. *Gg. B. Gruber* (*Göttingen*).

Tzchirntsch, K., Atlas der Abflußhindernisse der hinteren Harnröhre und des oberen Blasenhalses. 159 Seiten, 63 farbige Abbildungen. Verlag von L. Stafleu, Leiden 1953. Preis: Ganzleinen Hfl. 110,—.

Für den Pathologen ist es wichtig, sich von der Schwierigkeit der Technik der Elektroresektion im Bereich der Pars posterior urethrae und des Blasenhalses eine richtige Vorstellung zu machen. Dies erscheint notwendig, um einerseits das eingesandte Gewebsgut des mit solcher Technik resezierten Operationsmaterials in Hinsicht auf seine topischen Verhältnisse richtig zu beurteilen, anderseits aber, um bei Sektionen die einzelnen Phasen des Krankheitsverlaufs und des erfolgten Eingriffs sich gedanklich vergegenwärtigen zu können. Ist der Pathologe aber auch gerichtsmedizinisch tätig, soll er also ein sachverständiges Urteil abgeben, dann ist es für ihn gut zu wissen, welche großen Schwierigkeiten dem Operateur bei der Encheirese im hinteren Harnröhrengebiet des Mannes begegnen können. Kurt Tzschirntsch, der die Erfahrungen des Urologen mit den Gaben eines geschickten Malers in seiner Person verbindet, hat uns hier einen Atlas jener urologischen Veränderungen dargeboten, die mit endourethralen und endovesikalen Operationsgeräten behandelt werden können. Er malte mit künstlerischem Einführungsvermögen und bewundernswerter Präzision anatomische Verhältnisse, wie sie sich dem Auge des Operateurs durch die Optik des Gerätes bieten. 63 Bilder geben die endourethrale Anatomie vor, während und nach dem Eingriff bei folgenden Erkrankungen wieder: Prostataadenom und Prostatakarzinom (im optischen Bild von der hinteren Harnröhre aus betrachtet), Sphinkterstarre, wie sie sich dem Auge vom prostatischen Teil der Urethra aus bietet. Außerdem finden sich Abbildungen über Strikturen, Divertikel und andere Anomalien der Urethra posterior. Die Bilder sind naturgetreu; sie vermitteln dem Betrachter eine ausgezeichnete plastische Vorstellung. Ein kurzer Text in deutscher und englischer Sprache ist beigegeben, der ohne alle Problematik erklärende Hinweise zur gemalten anatomischen Situation gibt. Der Verlag Stafleu, Leiden/Holland, hat den Atlas in jeder Beziehung erstklassig ausgestattet. Leider wird dies ausgezeichnete Werk, um dessen Erscheinen Verfasser und Verlag sich in gleicher Weise verdient gemacht haben, wohl in Deutschland wegen des relativ hohen Anschaffungspreises unverdient nur einem beschränkten Kreis von Interessenten zugänglich sein, zu denen, wie schon hervorgehoben, nicht nur der Urologe und Chirurg, sondern auch der Pathologe und Gerichtsmediziner gehören sollten.

Gg. B. Gruber (Göttingen).

Rohracher, Hubert, Die Arbeitsweise des Gehirns und die psychischen Vorgänge. VIII, 173 Seiten mit 8 Abbildungen im Text. 8°. Johann Ambrosius Barth. München 1953. Preis: Kart. DM 18,—.

Dies handliche Buch des bekannten Psychologen der Universität Wien, Hubert Rohracher, bringt in einer, auch für den Nichtmediziner verständlichen Darstellung einen ausgezeichneten Überblick über die Theorien der Arbeitsweise des Gehirns und ihre Beziehungen zu den psychischen Vorgängen. Bei klarer Auseinandersetzung mit den verschiedenen Theorien wird die Ansicht vertreten, daß die psychischen Vorgänge einen eigenen, den „dritten Bereich" des Naturgeschehens neben dem chemisch-physikalischen und organischen bilden. Es wird zunächst kurz, aber ganz eindringlich der Aufbau des Gehirns mit seinem Zell- und Leistungssystem geschildert, sodann die Erregungsleitung in der Nervenfaser und die elektrischen Vorgänge im menschlichen Gehirn, und die Theorie der „spezifischen Erregung" erörtert. Die Gehirntheorie des psychischen Geschehens bespricht die Theorie des Gedächtnisses, des Denkens und des sogenannten „Unbewußten". Es wird sodann bei der Gehirntheorie der Persönlichkeit die Anlage, die Umwelt, vegetative Reaktionen, Triebe und Affekte, und endlich die Theorie der „letzten Wirkung", nämlich das bewußte Erleben, geschildert. Einige wenige Anmerkungen und Literaturnachweise, nebst Namen und Sachverzeichnis beschließen das Buch. Jeder Mediziner wird diese Darstellung aus der Feder eines Psychologen mit größtem Interesse und Genuß lesen, und sicher wird diesem Buche schon in Bälde eine weitere neue Auflage beschieden sein.

W. Fischer (Jena).

Winter, K., Die Hypertonie. Ihre Pathogenese im Lichte sowjetischer Forschungen. 252 Seiten, mit 6 Abbildungen. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1953. Preis: Kart. DM 3,20.

In diesem Bande sind 15 Arbeiten enthalten, die sich alle mit dem Problem der Hypertonie befassen. 12 dieser Arbeiten sind von Autoren aus der Sowjetunion verfaßt und versuchen die Probleme auf Grund der Pawlowschen Lehren zu lösen. Überwiegend werden therapeutische Fragen bei Hypertonikern behandelt, insbesondere die Behandlung mit Dauerschlaf. Die Fragen der Pathogenese sind von den sowjetischen Autoren rein auf Grund der Pawlowschen Lehren behandelt, unter souveräner Vernachlässigung all des vielen, was von nichtsowjetischen Autoren zu diesen Fragen beigebracht ist. Lediglich in der Arbeit von H. Lachmann, über die klinische Klassifikation der Hypertonie gemäß der Lehre I. P. Pawlows findet auch die nichtsowjetische Literatur Berücksichtigung. Für den pathologischen Anatomen bringt die Arbeit gar nichts, für den allgemeinen Pathologen wenigstens die auf Grund der Pawlowschen Lehren vertretenen oder vertretbaren Ansichten.

W. Fischer (Jena).

Røjel, Jørgen, The Interrelation Between Uterine Cancer and Syphilis. A Patho — Demographic Study. Acta Pathologica et Microbiologica Skandinavica, Supplementum XCVII. Ejnar Munksgaard, Copenhagen 1953.

Die Untersuchung von 1438 Frauen mit Uteruskrebs, die in der zentralen Radiumstation in Kopenhagen von 1938 bis 1945 behandelt wurden, wird verglichen mit 1398 Kontrollfällen ohne Uteruskrebs. Bei den Krebsfällen fand sich bei 176 Patienten in 5,6% auch Syphilisinfektion, bei den Kontrollfällen 4,1%. Es ergab sich ferner, daß in den Fällen mit Zervixkarzinom die syphilitische Infektion dreimal so oft vertreten ist wie bei den Kontrollfällen gleichen Alters und gleicher sozialer Stellung. Dagegen ergab sich für die Fälle von Korpuskrebs kein Unterschied, keine Häufung gegenüber den Kontrollfällen. Das fortgeschrittene Stadium 4 bei Zervixkrebs ist bei den Syphilitikern fast dreimal so häufig wie bei den Nichtsyphilitikern. Unter den Fällen von Zervixkrebs bilden die Prostituierten einen ganz besonders großen Anteil. Es muß aber gefolgert werden, daß gerade bei den Prostituierten noch ein besonderer karzinogener Faktor, der nichts mit Syphilis zu tun hat, vorhanden sein muß.

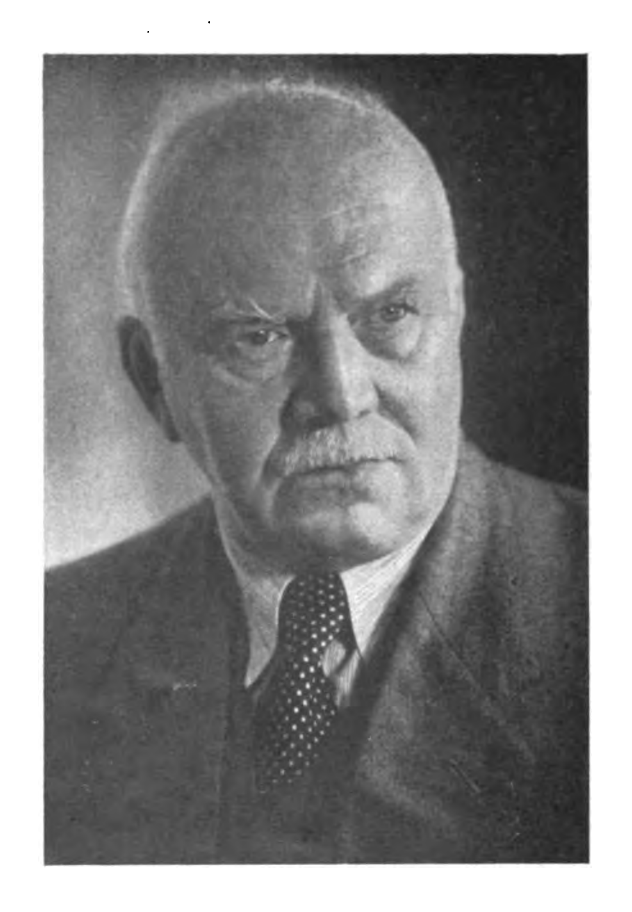
W. Fischer (Jena).

Becker, P. E., (Tuttlingen): Dystrophia musculorum progressiva. Eine genetische und klinische Untersuchung der Muskeldystrophien. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1953. VIII, 311 Seiten, 101 Abbildungen. Preis: Ganzleinen DM 28,50.

In der Sammlung psychiatrischer und neurologischer Einzeldarstellungen ging Verfasser daran, mit Hilfe eines auslesefrei gesammelten repräsentativen Materials die genetischen Verhältnisse bei der Dystrophia musculorum progressiva zu klären und auf dieser Grundlage die Klinik der Muskeldystrophien neu zu bearbeiten. An einem sehr ansehnlichen Untersuchungsgut, das samt Familienangehörigen in Südbaden erfaßt worden ist, ergab sich die Richtigkeit einer These von Sjövall, daß man zwischen einem Schultergürtel und einem Beckentypus der Erbschen Krankheit unterscheiden muß, ja daß in derselben Sippe niemals beide topisch verschiedenen Formen der progressiven Muskeldystrophie vorkommen. Aber auch die Schultergürtelform läßt in ihren Sippen zwei Typen erkennen. Der eine Typus, der sich als regelmäßige Folge von Merkmalsträgern durch mehrere Generationen darstellt, kommt im Material des Verfassers neunmal vor; der andere, der des isolierten Falles, elfmal; der erstgenannte Sippentyp spricht für regelmäßig dominanten Erbgang. Dem gegenüber ist die Anzahl der isolierten Fälle verhältnismäßig hoch, und da bei der Hälfte der isolierten Fälle ein erheblicheres Trauma der Hals-Schultergegend in der Vorgeschichte ist, wird Exogenie eines Teils der isolierten Fälle in Erwägung gezogen. Bei seiner eingehenden genetischen Analyse der verschiedenen Erbgänge der Dystrophia musculorum progressiva kommt Becker zur Feststellung, daß ein dominanter Erbgang nur bei der Schultergürtelform und ein rezessiver geschlechtsgebundener Erbgang ausschließlich bei der Beckengürtelform vorkommt und daß keine zwingenden Gründe bestehen, noch andere Erbgänge anzunehmen. Die drei genetischen Formen unterscheiden sich aber auch im Klinischen voneinander: Dem dominanten Erbgang entspricht die Schultergürtelform, bei der sich der dystrophische Prozeß vom Schultergürtel bzw. der Gesichtsmuskulatur abwärts ausbreitet und in vorgeschrittenen Stadien auch die Beckengürtel- und Oberschenkelmuskulatur ergreifen kann; man könnte sie die absteigende Form nennen. Dem rezessiven autosomalen und dem rezessiven geschlechtsgebundenen Erbgang entspricht die Beckengürtelform, bei der im Beginn (und vorwiegend) die Beckengürtel- und Beinmuskulatur betroffen ist und bei der die Dystrophie sich dann fortschreitend auf Rumpf-, Schultergürtel- und Armmuskulatur erstreckt; man könnte sie auch die aufsteigende Form nennen. Im klinischen Teil des Buches werden Krankheitsbilder, Verlauf und bedingende Faktoren der verschiedenen Formen des Leidens beleuchtet, wobei u. a. auch der Bedeutung von Traumen, Infekten, endokrinen Besonderheiten, peristatischen Wirkungen usw. gedacht ist. Eine sehr eingehende Zusammenstellung der Literatur bereichert das Buch ungemein. Schließlich folgt noch auf 145 Seiten eine Kasuistik der Schultergürtelform der Dystrophia musculorum progressiva, die sich auf Angehörige von 64 Sippen bezieht. Die Humangenetik wie die Pathologie sind dem Verfasser dankbar für diese mühevolle und klare Förderung einer problemreichen Angelegenheit der Neuropathologie.

Gg. B. Gruber (Göttingen).

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. W. Fischer, Jena; für den Anzeigenteil: Kurt Schröder (VEB Gustav Fischer Verlag), Jena, Villengang 2, Ruf: 4141, 4142; z. Z. gilt Anzeigenpreisliste Nr. 2. Verlag: VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, Villengang 2, Ruf: 4141, 4142; Satz und Druck: Druckerei „Magnus Poser" Jena, Zweigbetrieb, V/10/2. Printed in Germany. Veröffentlicht unter der Lizenznummer 2212 des Amtes für Literatur und Verlagswesen der Deutschen Demokratischen Republik.



Georg B. Gruber

Freunde, Schüler und Verlag widmen diese Festschrift

Herrn

Professor Dr. med. Dr. med. vet. h. c. Georg Benno Gruber
(Göttingen)

zu seinem 70. Geburtstag (22. 2. 1954)

in Dankbarkeit und Verehrung.

W. Fischer-Jena | H. Siegmund-Münster

VEB Gustav Fischer Verlag-Jena
Die Verlagsleitung

Zentralblatt
für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Bd. 91 Ausgegeben am 22. Februar 1954 Heft 6/8

Originalmitteilungen.

Nachdruck verboten.

(Aus dem Pathologisch-Bakteriologischen Institut der Städt. Krankenanstalten Karlsruhe. Vorstand: Professor Dr. Böhmig.)

Zur Pathogenese der unspezifischen und rheumatischen Schleimbeutelentzündungen.

Von **R. Böhmig.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

24 Jahre sind vergangen, seit v. Albertini (1929) im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie die „Spezielle Pathologie der Sehnen, Sehnenscheiden und Schleimbeutel" umfassend zur Darstellung brachte. 10 Jahre später hat Gg. B. Gruber durch H. Thomas (1939) die „Chronische Bursitis" bearbeiten lassen, selbst (1940) zum „Wesen der chronischen Schleimbeutelhygrome" Stellung genommen und nach abermals 10 Jahren (1950) allgemein-pathologische und spezielle Beobachtungen „Zur Pathologie der Hygrome und Bursitiden" veröffentlicht. Aus den Befundbeschreibungen dieser Arbeiten geht das „komplexe Geschehen" und die Vielfalt der histologischen Veränderungen deutlich hervor.

1. Akute Entzündung.

v. Albertini unterteilt bei Sehnen und Sehnenscheiden in unspezifische und spezifische Entzündungen, bei den ersteren in „meist in der Einzahl auftretende Entzündungen" (a) und solche, „die meist die Sehnenscheiden und Schleimbeutel in ihrer Gesamtheit befallen" (b) = akute oder chronische rheumatische Entzündungen. Wenn wir die Histogenese in diesen beiden Untergruppen a und b vergleichen (p. 511 und 522), so betont v. Albertini eingangs die weitgehende Übereinstimmung der entzündlichen Veränderungen in den drei Gewebsbezirken: Sehnen, Sehnenscheiden und Schleimbeuteln. Weiterhin hebt er hervor, „daß bei zahlreichen entzündlichen Vorgängen dieselben anatomischen Veränderungen" angetroffen wurden (p. 511). Für unsere folgende Darlegung wichtig sind die beiden akuten unspezifischen Entzündungsformen: die „akute seröse Tendovaginitis" und die „Paratenonitis crepitans Hauck", die beide mit einer serösen Entzündung beginnen und auch im weiteren Verlauf keine andere Entzündungsform durchschreiten, auch kein Fibrin zeigen. Soweit die Angaben über die akuten unspezifischen Entzündungen, wobei die Histologie der akuten rheumatischen Entzündung wohl wegen des verständlichen Mangels an Untersuchungsmaterial nicht aufgezeichnet ist. Klinge (1934) schreibt: „Die vergleichende Betrachtung lehrt nun, daß die histologischen Befunde bei solchen Sehnenscheiden und Schleimbeuteln, die im Verlauf eines typischen klassischen Gelenkrheumatismus erkranken, genau die gleichen sind wie bei den isolierten, ambulanten Erkrankungen. In beiden Fällen ist das vorherrschende Bild die fibrinoide Verquellung der bindegewebigen Wand mit fibrinösen Ausschwitzungen und im späteren Stadium reichliche Wucherung von Bindegewebszellen. Eigentlich großzellige Knötchen kommen hier ebenso selten vor wie bei anderen Oberflächenentzündungen (Serositis), bei denen ja das exsudativ-degenerative Moment überhaupt stärker betont ist. Immerhin sieht man im Bindegewebe der Wand und der Umgebung doch auch Andeutungen von Granulomen." Aus seinen Erfahrungen bei histologischen Einsendungen schließt er, „daß die rheumatische Bursitis und Tendovaginitis viel häufiger als selbständiges Krankheitsbild auftritt denn als Begleiterscheinung einer Polyarthritis" (p. 145).

2. Chronische Entzündung.

Übergehen wir auf Grund der Darstellung v. Albertinis die beiden Erscheinungsformen der „chronischen fungösen Tendovaginitis" und der „Tendovaginitis stenosans de Quervain", dann bleiben bei den chronischen unspezifischen Entzündungen der Sehnen und Sehnenscheiden



in v. Albertinis Handbucharbeit nur noch die rheumatischen übrig. Das erscheint uns beachtenswert. Die Mehrzahl der hier angeführten histologischen Befunde ist auffallend gering. Es wird nur von zelliger Infiltration berichtet. Und diese Angaben stammen aus den Jahren 1913–1926 (Bauer, Breuer, Günther, Holzweissig, Huzella).

3. Schleimbeutel.

Ein Vergleich der Schrifttumangaben bis zur zusammenfassenden Darstellung von v. Albertini offenbart, daß akute Schleimbeutelerkrankungen anscheinend kaum zur mikroskopischen Untersuchung kamen. Es wird dabei ferner offensichtlich, daß die immer wieder betonte „komplexe" Entstehungsweise darum als solche erschien, weil die Untersucher glaubten, eine Trennung zwischen entzündlichen und degenerativen Veränderungen durchführen zu müssen. Oder die Frage nach dem Primat der einen von beiden Veränderungen ließ die Deutung mehr „komplex" werden, als es der Befund selbst war. v. Albertini schildert nun sehr eindrucksvoll die Veränderungen an der Innenfläche der Schleimbeutel mit der Bildung von „zahlreichen zungen- und fadenförmigen Fortsätzen ins Innere" (p. 593 ff.). Er konnte den Nachweis erbringen, daß diese Gebilde innergewebliches und der inneren Hohlraumfläche aufgelagertes Fibrin enthalten. Durch „Ausscheidung von Fibrin in den Spalten des Granulationsgewebes" kommt es „zu einer pilzförmigen Ausstülpung der Oberfläche", „wird die oberste Bindegewebsschicht abgedrängt" (p. 595). Er schließt sich der alten Anschauung und dem vermittelnden Standpunkt von Schuchardt (1890) einerseits, Küttner und Hertel (1925) andererseits an, daß „als primäre Ursachen der Hygrombildung... degenerative sowie entzündliche Prozesse" (p. 596) in Betracht kommen. Eine Beschreibung der rheumatischen Schleimbeutelerkrankung hat v. Albertini vielleicht mit Rücksicht auf die Darstellung von Klinge vier Jahre später im gleichen Handbuch nicht gegeben. Gruber (1940) hat fünf Vorgänge beschrieben: 1. Quellungen sowohl an der Innenfläche der Bursawand als auch inmitten der kollagenen Fasern. „Fibrinfärbungen können gegenüber solchem haylinen Fasergut ansprechen, tun es aber nicht immer und nicht gleichmäßig..." (p. 150). 2. Abhebung, Abblätterung „hyalinisierter Fibrillenbündel der Innenwand" (p. 152). 3. Blutungen. 4. „Nabelsulzenähnliche Auflockerung oder feuchte Umwandlung der vorher strafferen Webung" (p. 154). 5. Strauchwerkartige Wucherung kapillärer Gefäße. Gruber hält die Vorgänge 1, 4 und 5 für die drei Etappen der Entwicklung und lehnt die Annahme v. Albertinis einer „fibrinösen, exsudativen Entzündung" ab. Zusammenfassend hebt er nochmals hervor: Die „unkomplizierte Schleimbeutelschwellung... wird eingeleitet durch desmolytische Entartung und Verflüssigung des Wandgewebes der Bursae, gefolgt von einer resorptiv-produktiven Wucherung einer ungemein kapillarreichen Textur nach Art eines nicht von begleitenden Wanderzellen infiltrierten Granulationsgewebes ganz überwiegend vaskulärer Art" (p. 163). In einer zweiten Arbeit beschreibt Gruber (1950) nochmals 12 Erkrankungsfälle und als degeneratives Geschehen und regressive Umwandlung „bandförmig oder inselartig erkennbare Quellungserscheinungen kollagener Fasern" (p. 404). Dieser Vorgang geht einher mit „Abblätterung und fädiger Entleimung" und Verflüssigung, wobei eine „Verdauung" der Fasern „innerhalb der intakten Umgebung" angenommen wird. Eine fibrinbildende Entzündung erwähnt er nur bei sekundär infizierten Hygromen.

Bei unseren jahrelangen Untersuchungen von Herzklappen sind uns Parallelen aufgefallen zwischen den Entzündungserscheinungen im kollagenen Bindegewebe der Herzklappen und Befunden bei entzündeten Schleimbeuteln, die im diagnostischen Einsendungsmaterial zur Beobachtung kamen. Wir haben letzteres denselben Färbemethoden sowie teilweise einer Stufen- oder Serienschnittuntersuchung unterworfen. Der Zeitpunkt der ärztlichen Indikation zum chirurgischen Eingriff und zur operativen Entfernung bedingt, daß auch wir — wie alle früheren Untersucher — keine akuten Schleimbeutelerkrankungen bearbeiten konnten. Das ist für alle Versuche, die Morphogenese zu erschließen und die richtige Reihenfolge der Veränderungen zu erkennen, mit Nachdruck hervorzuheben. Für die dem Pathologen also gemeinhin nicht zugänglichen akuten Stadien sind aber ausreichende klinische Befunde und die nun schon 50 Jahre alten chemischen Untersuchungen des Hygrominhaltes (Caseneuve, Kreuter) Beweise, daß sicher eine Gewebsinsudation (s. oben „akute unspezifische Entzündungen") und eine Exsudation in den Schleimbeutelhohlraum vorangehen. Sie können nach heutigem Wissen nicht anders als entzündlicher Genese aufgefaßt werden. Das möchten wir auch für die angeblich oder sicher traumatisch entstandenen Erkrankungen annehmen, bei denen jedenfalls zur Zeit der histologischen Untersuchung die bisherigen Untersucher entzündliche Gewebsveränderungen nie vermißt haben.

Unser eigenes Material beträgt 30 Fälle von exstirpierten Schleimbeuteln, von denen 21 als unspezifische, 9 als rheumatische Bursitis diagnostiziert wurden. 11 Erkrankungsfälle der unspezifischen Bursitis boten nur alte Veränderungen mit Schwielen, Narbenbildung und teilweise Verkalkung. Als akute oder subakute histologische Befunde wurden

beobachtet: Seröse Entzündung, fibrinöse Entzündung, Blutungen, entzündliche Infiltrate, Gefäßneubildung und Histiozytenwucherung.

1. **Seröse Entzündung:** Sie tritt in unserem Untersuchungsmaterial ganz zurück und ist nur in drei Fällen der unspezifischen und gleichermaßen in vier Fällen der rheumatischen Bursitis erkennbar. Wir finden unmittelbar unter dem endothelialen resp. mesothelialen Auskleidungsblatt der Innenfläche kleinumschriebene Bezirke oder flächenhafte Abschnitte mit starker Auflockerung der kollagenen Fasern, die atrophisch oder retikulär geworden sind. Sie zeigen jedoch noch keine Argyrophilie. In den Maschen dieses Netzwerkes liegt homogenes oder wolkiges Eiweiß. Die Kerne lassen nur teilweise, vereinzelt oder in kleinen Gruppen Chromatinverlust oder Pyknose erkennen. Oder es liegen noch blasse Kernschatten vor. Bei der rheumatischen Bursitis liegen in oder neben solchen Bezirken gewucherte Histiozyten. Andere Gewebsbezirke außer den subsynovialen sind nicht betroffen. Der Befund erscheint unbedeutend oder gering. Dem muß aber gegenübergestellt werden, daß normalhistologisch das hauchdünne, endothelartige Synovialblatt breiten kollagenen Fasern unmittelbar aufliegt, sofern nicht zottenartige Synovialfalten bestehen.

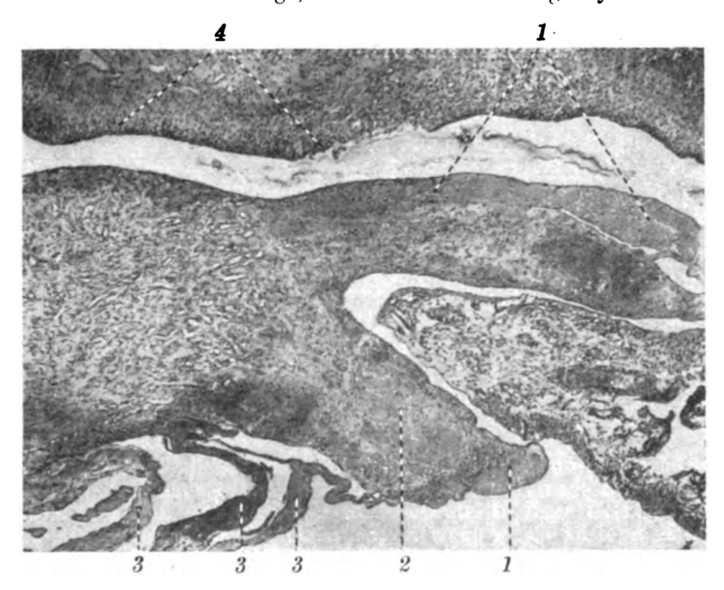


Abb. 1. Flächenhafte submesotheliale Fibrininsudation bei *1*, in Gewebstiefe bei *2*, in von Mesothel bekleideten dünnen Fortsätzen bei *3*, palisadenförmige Histozytenwucherung bei *4*. (Vergr. 43mal.)

2. **Fibrinöse Entzündung:** In Gegensatz zur serösen Entzündung stellt die fibrinöse das beherrschende entzündliche Substrat in allen subakuten und auch subchronischen Erkrankungsfällen dar. Sie zeigt dieselbe Lokalisation wie die seröse Entzündung in der subsynovialen resp. mesothelialen Gewebsschicht. Letztere entsteht in diesem Sinne überhaupt erst beim Auftreten der genannten Entzündungsformen. So finden wir kleinumschriebene oder beetartig flächenhafte Fibrineinlagerungen unmittelbar unter dem morphologisch intakten Synovialendothel. Sie liegen ferner weiter entfernt von der Innenauskleidung in der Tiefe zwischen den kollagenen Fasern in Streifen- und Balkenform oder als Haufen. Diese innergewebliche und interkollagene Einlagerung ist sehr charakteristisch. Lage, Gestalt und Balkenform parallel zur Hohlraumfläche oder zu den benachbarten kollagenen Fasern lassen eine Lagebeziehung zu Gefäßen ausschließen. Zudem sind in dieser subendothelialen Kollagenfaserschicht zwar Gewebsspalten, aber keine Kapillaren, Venolen oder Arteriolen vorhanden. — Die Fibrineinlagerungen ergeben positive Fibrinfärbungen, die wir neben der routinemäßigen Azanfärbung prüften. Sie zeichnen sich durch Lichtbrechung und homogene Beschaffenheit aus. Einzelne fibrinöse Insudate (W. W. Meyer) oder gelegentlich alle eines Erkrankungsfalles zeigen Zwischen- oder Übergangsfärbungen

(bei Azan beispielsweise statt rot einen violetten Farbton, bei van Gieson Übergang von gelb zu rosa oder rot), wobei auch die Lichtbrechung sich ändern kann. Während die einen Einlagerungen homogen bleiben, zeigen andere eine andeutungsweise körnige Beschaffenheit. So abgewandelte Fibrineinlagerungen sind frei von irgendwelcher etwa zusätzlicher Umgebungsreaktion. — Vorbuckelungen, halbkugelige Vorwölbungen der Hohlrauminnenfläche, feine oder grobe zottenartige Auswüchse zur Lichtung der Schleimbeutel haben wir in allen 19 Fällen subakuter Erkrankung gefunden. Sie zeigen verschiedenen Aufbau, der sofort Altersunterschiede nahelegt. Trotz dieser Aufbauunterschiede ist aber diesen Gebilden mit wenigen Ausnahmen auffallend häufig gemeinsam, daß sie von einem feinen oder dicken Mesothelhäutchen überkleidet sind. Dieser Befund verdient an den Anfang aller weiteren Befunde gestellt zu werden, weil er richtungweisend ist für die formale Genese dieser Gebilde. Wir beobachteten vier verschiedene Erscheinungsformen:

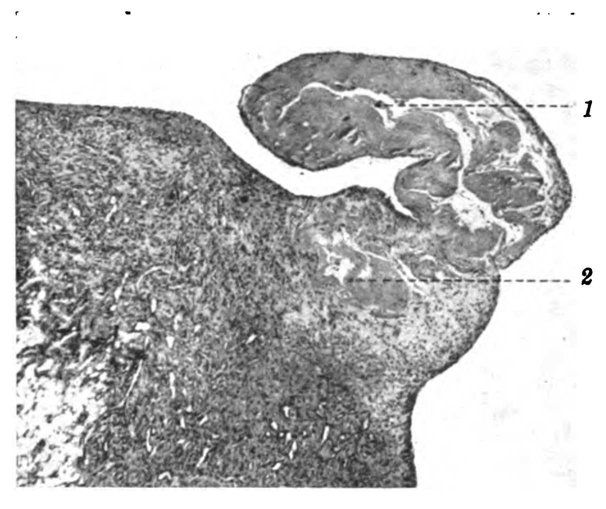


Abb. 2. Dicker Gewebsfortsatz in der Lichtung des Schleimbeutels aus Azan-roten Fibrin (*1*). Tief unter der Basis des Fortsatzes Fibrininsudation (*2*) als großer ovaler Herd. (Vergr. 41 mal.)

a) Feine fadenförmige Fortsätze mit ovalem oder rundem Querschnitt sowie kugelige Gebilde, die von einem hauchdünnen Mesothel überzogen sind. Es ist meistens nur an seinen dünnen spindeligen Kernen zu erkennen, die nicht einmal in jeder Schnittebene vorliegen, sondern oft erst bei Serienschnitten nachweisbar sind. Außer dem Mesothel bestehen diese fadenförmigen Auswüchse ausschließlich aus einer homogenen, strukturlosen, eosinophilen Masse. Sie zeigt bei van Gieson-Färbung wechselnde hell- oder dunkelgelbe Farbe — wobei auch Unterschiede der Schnittdicke maßgebend sein können — und positive Fibrinfärbung ebenfalls wechselnder Intensität.

b) Etwas dickere oder unförmige Fortsätze mit einem mesothelialen Überzug aus mehreren Lagen mit oder ohne kollagene Fasern. Im Innern dieselbe homogene oder eine wolkige Masse mit Trübung und Körnelung oder mit Aufhellung und Spalthohlraumbildung. Die Intensitätsunterschiede der bei 1. genannten Spezialfärbungen sind hier stärker. Die Veränderungen können nur als Zerfallserscheinungen, als Auflösungs- und Verflüssigungsvorgänge gedeutet werden.

c) Dickere oder vielgestaltige, auch verzweigte Fortsätze oder Büschel, die unter zartem Mesothel eine schmale homogene Fibrinschicht aufweisen. Im Innern folgt in einem Teil der Fälle ein zartes, lockeres, faserarmes, ödematöses Bindegewebe mit Fibroblasten, die immer wieder Kerndegeneration und Kernuntergang zeigen. Da auch ein Faserschwund festzustellen ist, sind hier die histologischen Kriterien einer serösen Entzündung gegeben. Oder diese Fortsätze besitzen einen Kern resp. eine Mittelschicht aus kollagenen Fasern, denen nach außen dieselbe Lage homogenen Fibrins und ein zartes oder dickes Mesothel folgt.

d) Hyaline Fortsätze, die häufiger als bei 1. und 2. als feine fadenförmige oder kugelige oder etwas dickere Gebilde beobachtet wurden. Sie zeigen seltener einen mesothelialen Überzug, wenn auch hier und da noch ein spindeliger Kern an der Oberfläche zu finden ist. Sie bestehen im Innern entweder ausschließlich aus Hyalin oder weisen um einen hyalinen Kern eine homogene schmale Mantelzone aus Fibrin auf. Oder es bestehen Misch- und Übergangsformen aus Fibrin, kollagenen Fasern, wechselnder Zahl von Fibroblasten und wechselnden Anteilen hyaliner Degeneration.

Von Bedeutung erscheint uns das Verhalten der elastischen Fasern. Wir fanden sie in allen vier Erscheinungsformen, also auch schon innerhalb fadenförmiger oder kugeliger Fortsätze, in solchen aus Fibrin allein (!) und solchen mit kollagenen Fasern oder Hyalin. Sie sind immer nur in einigen wenigen Fortsätzen anzutreffen, so daß man oft sehr danach suchen muß. Stets liegen nur wellige Bruchstücke oder abgebogene oder halb aufgerollte

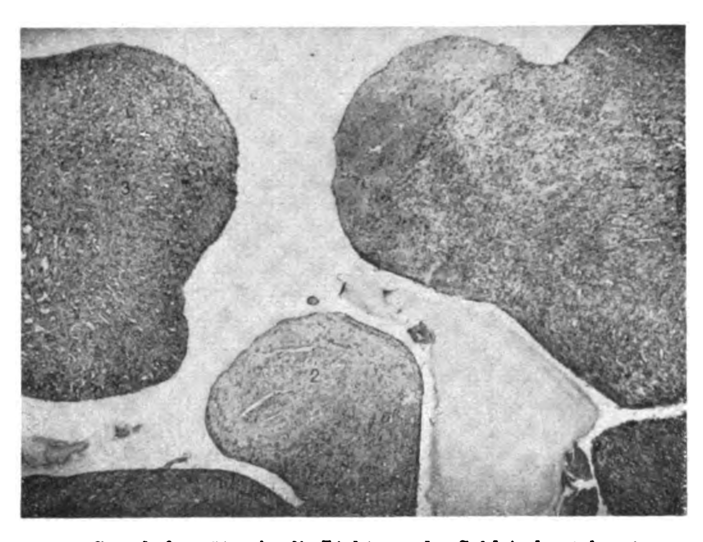


Abb. 3. Drei plumpe Gewebsfortsätze in die Lichtung des Schleimbeutels mit großem, submesothelialem Fibrinbeet (*1*), mit hyalinisiertem, submesothelialem Beet (*2*) und Fortsatz aus gefäßreichem Granulationsgewebe allein (*3*). (Vergr. 30 mal.)

Einzelfasern, selten mehrere vor. Sie liegen stets im Kern des Fortsatzes, nie oberflächennahe. Es ist uns nur ausnahmsweise gelungen, einen Zusammenhang dieser elastischen Bruchstücke mit dem kollagenen Gewebe der Schleimbeutelwand an der Fortsatzbasis aufzufinden.

3. Blutungen und 4. Entzündliche Infiltrate: Es ist auffallend, welche geringe Rolle diese beiden Veränderungen spielen und wie gering ihr Ausmaß ist. Das scheint auch für das bisherige Schrifttum zu gelten. In unserem Material war nur ein Erkrankungsfall mit flächenhaften Blutungen in die Schleimbeutelwand ausgezeichnet. Bezüglich der entzündlichen Infiltrate müssen wir abermals betonen, daß der Pathologe die akuten Stadien einer Bursitis praktisch nicht zu Gesicht bekommt. Aber auch bei Beachtung dieses Zeitfaktors ist das Ausbleiben oder Zurücktreten einer entzündlichen Infiltration eindrucksvoll. Dabei ist die Regel, daß alle vier Erscheinungsformen der Fortsatzbildung (s. oben) ohne jedwege zellige Infiltration einherzugehen pflegen. Solche Infiltrate sind hingegen in den mittleren oder äußeren Wandschichten der Schleimbeutel und erst im Stadium des Gefäßreichtums dieser Abschnitte anzutreffen. Wir fanden dann in diffuser Ausbreitung zwischen den Gefäßknäueln spärliche Granulozyten und Lymphozyten.

5. Bezüglich der Gefäßneubildung haben wir den Befunden von Gruber nichts hinzuzufügen. Er hat diese Besonderheit eingehend gewürdigt. In unserem Material konnten wir ebenfalls zwischen Gefäßknäuelbildung aus Arteriolen in den mittleren Wandabschnitten

und einer Kapillarneubildung nach Art eines Granuloma teleangiectaticum in den inneren Schleimbeutelschichten, oft auch innerhalb wulstiger Vorbuchtungen oder Fortsätze, unterscheiden.

6. Histiozytenwucherung und rheumatische Entzündung: Zur Histiozytenproliferation bei seröser Entzündung können wir nichts aussagen. Bei der fibrinösen Entzündung finden sich umschriebene oder warzenartige oder flächenhafte Fibrinbeete unter dem Mesothel sowohl ohne wie mit Histiozyten. Dasselbe gilt für die fadenförmigen Fortsätze. Wir folgern daraus, daß die Histiozyten erst im späteren Stadium einer fibrinösen Entzündung auftreten und in das fibrinöse Insudat einwandern. Sie liegen dann entweder unter dem mesothelialen Überzug oder mehr im fibrinösen Zentrum der fadenförmigen Fortsätze, gleichermaßen nahe der Ober- oder Unterfläche der interstitiellen fibrinösen Beete. Von Erkrankungsfällen mit solchen spärlichen Histiozyten unterscheiden sich nun deutlich solche, die eine dichte Durchsetzung und starke Histiozytenproliferation aufweisen mit palisadenartiger Stellung derselben. Diese Zellpalisaden liegen dann a) an Stelle der mesothelialen Innenauskleidung; b) unter dem intakten oder verdickten oder defekten Mesothel; c) an der Unterfläche der ja stets submesothelial gelegenen Fibrineinlagerungen. Innerhalb fingerförmiger Fortsätze treten diese Palisaden nie auf, wohl aber innerhalb gröberer Vorbuckelungen der Innenhaut, die anscheinend durch diese Proliferationen der Histiozyten entstehen. Flächenhafte Histiozytenwucherungen sind stets kombiniert mit starker Kapillarneubildung, so daß es meist schwer fällt, im Gewirr kollabierter Kapillaren die Kapillarendothelien von den Histiozyten zu unterscheiden.

Vergleichen wir die palisadenartigen Histiozytenwucherungen mit und ohne vorangegangene fibrinöse Entzündung und Insudation mit den Angaben von Klinge einerseits (s. oben), mit unserer Beschreibung der rheumatischen Herzklappenentzündung andererseits, dann bilden die drei Gewebskomponenten: interstitielle fibrinöse Entzündung, Histiozytenwucherung und Gefäßneubildung eine Symptomentrias, die uns charakteristisch erscheint für die rheumatische Schleimbeutelentzündung. Sie unterscheidet sich von der morphologischen Symptomentrias des akuten rheumatischen Rezidivs der Endokarditis (s. Böhmig und Klein, p. 136) durch das Fehlen der serösen Entzündung. Wir haben aber bei Besprechung dieser endokarditischen Symptomentrias hervorgehoben, daß auch im Herzklappengewebe das seröse Vorstadium fehlen kann. Wir haben daselbst ferner die differentialdiagnostische Bedeutung der Histiozyten herausgestellt, die allein eine Unterscheidung zwischen rheumatischer und nichtrheumatischer Endokarditis ermöglichen. „Das Vorhandensein oder Fehlen einer gleichzeitigen, mitunter nur angedeuteten Wucherung von Histiozyten ist für uns das entscheidende Kriterium" (l. c., p. 137). Wir konnten aufzeigen, daß die Histiozytenwucherung als „proliferatives Stadium" des Charakteristikum der „rheumatischen Gewebsreaktion" (l. c., p. 144 u. 549) darstellt. Dieser Vergleich stützt unsere differentialdiagnostischen Erwägungen, beim Vorliegen derselben morphologischen Symptomentrias im Schleimbeutel eine rheumatische Bursitis anzunehmen. Unter den 30 Fällen unseres Materals haben wir neunmal eine rheumatische Erkrankung diagnostiziert.

Ergebnis und Vergleich.

Unsere Untersuchung ergibt als Hauptbefund, daß in allen subakuten Erkrankungsfällen (19 Fälle) Veränderungen vorliegen, die ausschließlich in den Formenkreis der Entzündung gehören, und daß alle degenerativen Gewebsveränderungen Folgeerscheinungen und Narbenzustände dieser Gewebsentzündung darstellen. Da akute Erkrankungsfälle aus verständlichen Gründen nicht zur histologischen Untersuchung gelangen — auch den früheren Untersuchern nicht zur Verfügung standen —, wird die „seröse Entzündung" nur vereinzelt und in geringer Ausprägung angetroffen. Sie ist aber ausreichend beobachtet bei den „akuten unspezifischen Entzündungsformen" (s. oben) und durch die Untersuchung des Schleimbeutelinhaltes sichergestellt. Dagegen steht die „fibrinöse Entzündung" ganz im Vordergrund der Befunde und fehlte in keinem der 19 subakuten Erkrankungsfälle. Seröse und fibrinöse Entzündung beginnen stets unmittelbar unter dem Mesothel, zwischen diesem und den benachbarten kollagenen Fasern. In fortgeschrittenen Fällen liegen die interstitiellen fibrinösen Insudate auch entfernt vom Mesothel in tieferen kollagenen Faser-

schichten. Die submesothelialen Fibrininsudate sind die Ursache der zarten oder groben papillären Fortsätze oder warzenartigen Vorbuckelungen nach der Lichtung des Schleimbeutels zu. Je nach der Lage der primären fibrinösen Insudation bestehen diese Gebilde entweder nur aus Fibrin und (stets!) Mesothel, oder sie enthalten kollagene und elastische Fasern oder deren Reste. Diese sind nicht etwa sekundär eingewachsen, sondern bei der Sprengung des Gewebsverbandes durch die Fibrininsudation primär mitgerissen, verlagert. Offensichtlich bei längerem Bestehen zeigen die fibrinösen Insudate Zerfall oder Verflüssigung oder Hyalinbildung. Diese Degenerationserscheinungen erklären die im Schrifttum diskutierten eigentümlich kugeligen Gebilde, die sich so oft und meist in tieferen kollagenen Faserschichten der Schleimbeutelwand vorfinden. Die tiefe Lage deutet an, daß entweder eine Fibrininsudation primär in tiefen Wandschichsen stattfand, oder daß diese Fibrininsudate einmal nahe der Lichtung des Schleimbeutels unter dem Mesothel lagen und später von der Gewebsproliferation in tiefere Wandschichten abgedrängt wurden. In 11 subakuten Erkrankungsfällen fehlten nennenswerte Histiozytenproliferationen. In 9 subakuten Fällen waren sie umschrieben oder ausgebreitet vorhanden. Letztere wurden von uns in Gemeinschaft mit den Befunden einer serösen oder (und) fibrinösen Insudation und meist mächtiger Kapillarneubildung als „rheumatische" Erkrankung diagnostiziert.

Unsere Ergebnisse stimmen weitgehend überein mit den Befunden von v. Albertini und von Gruber und bestätigen die Konzeption und Deutung von v. Albertini, daß das Wesen der Schleimbeutelerkrankung eine fibrinöse, innergewebliche Entzündung darstellt. Wir hoffen, daß unsere Befunde die der beiden Voruntersucher erweitern und vervollständigen und dazu beitragen, die von Gruber gegebene andere Deutung zu klären.

Unsere Befunde und Ergebnisse führen zum anderen zwangsmäßig zu einem Vergleich mit unseren Befunden bei der Herzklappenentzündung. Die Parallelen sind sehr eindrucksvoll und für uns selbst in der großen Übereinstimmung überraschend gewesen. Hier wie dort wiederholen sich an einem primär gefäßfreien kollagenen. Bindegewebe dieselben Entzündungsformen! In beiden Organen beginnen sie direkt unter dem morphologisch intakten Endothel oder Mesothel oder in tieferen kollagenen Gewebsschichten. Am Schleimbeutel wie am Klappenendokard läßt sich eine einfache fibrinöse Entzündung (Bursitis fibrinosa simplex resp. Endocarditis fibrinosa simplex) von einer rheumatischen (Bursitis fibrinosa rheumatica resp. Endocarditis fibrinosa rheumatica) unterscheiden. Bei den Herzklappen beruht die Bildung von Lamblschen Exkreszenzen auf der Abhebung und dem Abriß von oberflächlichen endothelialen oder gemischt-geweblichen Gewebsteilen. In den Schleimbeuteln entstehen die faden- oder zostenartigen Fortsätze auf gleiche Weise, stellen ebenfalls Exkreszenzen dar und können wie die Lamblschen Exkreszenzen Reste elastischer Fasern enthalten.

Diese Parallelen zwischen Synovialis und Herzklappen bei interstitieller fibrinöser Entzündung gelten sogar für den Meniskus. Wir verfügen über drei Fälle von korbhenkelförmigen Menisci, die eine ganz gleichartige, kleinumschriebene, submesotheliale fibrinöse Insudation aufweisen. Von Endothel oder Mesothel bekleidete kollagene Gewebe scheinen sich also gleichartig zu verhalten bei anamnestisch ganz verschiedenen Ursachen. Während bei Meniskusschäden bisher ausschließlich traumatische Einwirkungen, bei Schleimbeutel-„Entzündung" sowohl traumatische wie fokalinfektiöse Einflüsse angeschuldigt wurden und im Erfahrungsgut der Ärzte die Mitbeteiligung der Schleimbeutel beim Rheumatismus gering eingeschätzt wurde — müssen wir auf Grund unserer Befunde ebenso wie Klinge (s. oben) der rheumatischen Erkrankung eine größere Rolle zuerkennen. Die Umwandlungserscheinungen des Fibrins bestätigen einerseits die alten Beobachtungen von Ricker (1901) mit Verflüssigung und Zerfall, andererseits die neueren von P. Ernst (1928) (fibrinoides Hyalin) und E. Müller (1936) (Adsorptions- und Präzipitathyalin) und sollten nun bei allen gleichartigen Veränderungen stärker berücksichtigt werden. Es sei uns der Hinweis gestattet, daß der Schleimbeutel ein sehr geeignetes Objekt ist, diese Vorstadien des Hyalins, den Übergang von Fibrin in Hyalin, zu studieren und zu beweisen. Auch möchten wir die Unsersuchungen von Lauche (1926) über die fibrinöse Entzündung einer anderen serösen Haut, nämlich der Pleura, in Erinnerung rufen. Es scheint uns, als ob der interstitielle Beginn der fibrinösen Entzündung jedenfalls bei kollagenem Gewebe und Grenzflächen viel

häufiger ist, als wir bisher angenommen haben. So bieten auch die Schleimbeutelerkrankungen eine Fülle von Problemen der allgemeinen Pathologie und Entzündungslehre und gestatten, Reaktionsunterschiede abzugrenzen, die bei lebenswichtigeren Organen und lebensbedrohlicheren Erkrankungen ihre Parallele haben.

Zusammenfassung.

30 Fälle von Schleimbeutelerkrankung ergaben 21mal unspezifische und 9mal rheumatische Entzündung. Gleichgültig welcher — auch rein traumatischer — Genese zeigen alle 19 subakuten Erkrankungsfälle interstitielle fibrinöse Entzündung mit nachfolgendem Aufbruch der submesothelialen Insudate und Fortsatzbildung, erst sekundäre Hyalinisation und Vaskularisation. Es lassen sich gleichartig wie an den Herzklappen eine Bursitis fibrinosa simplex und eine Bursitis fibrinosa rheumatica unterscheiden.

Literatur.

v. Albertini, A., Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. Bd. IX, 1 (1929). — **Böhmig, R. u. Klein, P.,** Pathologie und Bakteriologie der Endokarditis. Springer 1953. — **Breuer, F.,** Arch. klin. Chir. **141,** 754 (1926). — **Caseneuve,** s. Kreuter. — **Gruber, Gg. B.,** Beitr. path. Anat. **104,** 145 (1940). — Ders., Bruns' Beitr. **181,** 401 (1950). — **Günther, H.,** Dtsch. Arch. klin. Med. **3,** 252 (1913). — **Holzweissig, M.,** Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **38,** 605 (1925). — **Hutt, O.,** Frankf. Z. Path. **63,** 550 (1952). — **Huzella,** Verh. Dtsch. path. Ges. **1914,** 470. — **Klinge, F.,** Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. Bd. IX, 2 (1934). — **Kreuter,** Dtsch. Z. Chir. **72,** 136 (1904). — **Küttner u. Hertel,** Erg. d. Chir. u. Orthop. **18,** 377 (1925). — **Lauche, A.,** Virchows Arch. **262,** 406 (1926). — **Ricker, G.,** Virchows Arch. **163,** 44 (1901). — **Schuchardt, K.,** Virchows Arch. **121,** 305 (1890) — **Thomas, H.,** Inaug.-Diss. Göttingen 1939.

Kreislaufversagen nach Oberschenkelamputation
in korrelationspathologischer Betrachtung.

Ein Gutachten von Prof. Dr. **A. Dietrich.**

Die Begutachtung betraf ein ungewöhnlich kompliziertes Krankheitsgeschehen, an dessen Anfang eine Handgranatenverwundung von 1915 stand. Nach lang verzögerter Wundheilung, in deren Verlauf die hohe Amputation im linken Oberschenkel notwendig war, blieben andauernde Beschwerden zurück. 1941 setzten Kreislaufstörungen ein. 1951 kam es zu einer plötzlichen Kreislaufkrise im rechten Bein, mit Ausgang in trockenen Brand, der die hohe Amputation auch dieses Beines erforderte. Der Kranke hat sich nach diesem Eingriff nicht mehr erholt; er verstarb 7 Monate später an zunehmendem Kreislaufversagen.

Mir schien es unerläßlich, um zu einem Verständnis für die Zusammenhänge dieses Krankheitsverlaufes zu kommen, die Unterlagen von der Verwundung ab genau zu verfolgen, was vor allem durch die sorgfältigen Krankenblätter der ersten Jahre ermöglicht wurde. Die Feststellungen aus diesen müssen daher noch näher betrachtet werden.

Der 22jährige Medizinstudent erlitt am 19. 7. 1915 Handgranatenverletzungen der linken Schläfe, der linken Hand, des linken und rechten Unterschenkels. Nach mehrfachen Einschnitten wegen Splitterabszessen wurde der linke Unterschenkel unterhalb des Knies amputiert, am Oberschenkel tiefe Einschnitte bis zum Gesäß gelegt. Auch am rechten Unterschenkel waren zwei tiefe Einschnitte erforderlich, von denen breite, eingezogene Narben zurückblieben. Nach Entfernung eines Splitters am Stumpf des linken Oberschenkels wurde wegen schwerer Infektion die hohe Oberschenkelamputation notwendig. Im ganzen hat der Verletzte nach wiederholten Abszessen 22 Operationen durchgemacht. Dazu hatte er durch die Verwundung der Schläfe die Sehkraft des Auges verloren. Infolge der großen Schmerzhaftigkeit und der immer wieder auftretenden Fieberstörungen war der Verletzte seelisch sehr schwer mitgenommen und durch die häufigen Morphiumeinspritzungen süchtig geworden. Er hat sich, nachdem das körperliche Befinden besser geworden war, freiwillig Ent-

ziehungskuren unterzogen, aber sehr langsam die körperliche Anpassung und sein seelisches Gleichgewicht wiedererlangt.

Doch hat er trotz aller Schwierigkeiten der Nachkriegszeit sein Medizinstudium durchgesetzt und in einer Heil- und Pflegeanstalt als Assistent Anstellung gefunden, später auch eine selbständige Praxis übernommen und eine Familie gegründet. Nach allen Angaben hat er in stetem Ringen mit seiner körperlichen Hinfälligkeit und unter energischer Anspannung seiner Kräfte in der beruflichen Tätigkeit gelebt, während des zweiten Weltkrieges auch noch im Einsatz als Vertrauensarzt des SHD gewirkt. Daß er in all den Jahren immer wieder erhebliche Beschwerden an den verletzten Beinen hatte, er auch durch die Verminderung des Sehvermögens litt und oft unter seelischen Depressionen stand, gehört untrennbar zu dem Gesamtbild seines Leidenszustandes.

Schon 1941/42 stellten sich Herz- und Kreislaufstörungen ein, die auch mit örtlichen Störungen im Gebiet der alten Verletzungen verbunden waren. April 1951 trat nun plötzlich unter heftigen Schmerzen eine schwere Kreislaufkrise im rechten erhaltenen Bein auf. Der Unterschenkel wurde bis zum Knie brandig und mußte am 8. Mai 1951 im oberen Drittel des Oberschenkels abgesetzt werden. Die anfänglich angenommene Verstopfung (Embolie) der Oberschenkelarterie wurde durch die Untersuchung des Operationspräparates im Pathologischen Institut Tübingen (Prof. Dr. Letterer) nicht bestätigt. Die Arterien boten vielmehr schwere Wandveränderungen (Verdickungen der Intima mit Fett- und Kalkablagerungen), auf denen sich Blutpfropfabscheidungen (Thromben) angesetzt hatten; in der Wand fanden sich auch entzündliche Herde. Zugleich bestand eine völlige Thrombosierung aller Venen.

Wenn Prof. Letterer zusammenfassend erklärt, daß dieser Befund nichts mit einer arteriellen Embolie zu tun habe, vielmehr die Folge eines fortschreitenden arteriosklerotischen Prozesses sei, so ist dieser Diagnose durchaus zuzustimmen, doch war ihm offenbar die ganze Vorgeschichte nicht bekannt, um die besondere Schwere der Gefäßerkrankung und die ursächlichen Beziehungen der in Frage kommenden Verhältnisse bewerten zu können. Er hatte nur den Gefäßstrang des Oberschenkels zur Untersuchung erhalten, aber nicht das ganze Bein mit den Narben und sonstigen Veränderungen mit untersuchen können.

Mit der Auffassung einer Arteriosklerose als einer Alters- und Abnützungskrankheit, von der die versorgungsärztliche Beurteilung ausgeht, wird man der Gesamtheit der vorliegenden Erkrankung in keiner Weise gerecht. Vor allem ist der Schluß, daß der 7 Monate nach der Amputation eingetretene Tod auf eine Arteriosklerose der Herzkranzgefäße (Koronarsklerose) zurückzuführen ist, nicht begründet. Vielmehr lag, wie der dem Kranken nahestehende Arzt Dr. W. in seinem Gutachten darlegt, ein allmähliches Erlöschen der Herzkraft vor, das einer allgemeinen Erschöpfung des Körpers und der Regulation des Kreislaufs entspricht. Diese Erschöpfung ist zweifellos durch die zweite Amputation des rechten Beines und die dadurch bedingte Beeinträchtigung des Gesamtkreislaufes eingeleitet worden, nachdem schon die hohe Amputation des linken Beines eine große Belastung des Kreislaufes gebracht hatte. Ein Obduktionsbefund wurde nicht erhoben.

Kreislaufstörungen im Gefolge von hoher Amputation des Oberschenkels spielen in der Begutachtung von Spätfolgen nach Kriegsverletzungen eine große Rolle. Hauptsächlich wird das Auftreten von Blutdrucksteigerung (Hypertonie) und Arteriosklerose im Zusammenhang mit Oberschenkelamputation erörtert. Die Annahme, daß schon der Wegfall eines großen Kreislaufbezirkes zu einer Mehrbelastung der Gefäße und des Herzens führt, genügt aber allein nicht, um Hochdruck und weitere damit zusammenhängende Gefäßschäden zu erklären. Kreislauf- und Gefäßschädigungen hängen nicht nur von mechanischer Belastung der Gefäße ab, sondern werden durch Veränderungen der Kreislaufregulation bestimmt, die über das vegetative Nervensystem laufen. So lehrt die Erfahrung, daß hohe Oberschenkelamputationen, wenn keine Komplikationen durch Infektion vorausgegangen oder im weiteren Verlauf hinzugetreten sind, in der Regel keine Blutdrucksteigerung oder unmittelbare Gefäßerkrankungen nach sich ziehen, dagegen komplizierte Wundheilungen oder andere infektiöse und auf das Nervensystem einwirkende Einflüsse z. B. hartnäckige Schmerzzustände und Nervenreizungen (Causalgien) schwere Folgezustände auslösen. Hierzu gehören auch seelische Einflüsse. Kurz, man muß das Zusammenwirken aller Körperregulationen betrachten, von denen der örtliche und allgemeine Kreislauf bestimmt wird.

Auch als pathologischer Anatom kann ich an dieser modernen, auf „Ganzheitsbetrachtung" gerichteten Auffassung nicht vorbeigehen, sondern muß prüfen, wo die Grenzen rein körperlichen Beurteilung liegen und andere Gesichtspunke berücksichtigt werden müssen. In bezug auf die vorliegende Begutachtung verweise ich auf zwei Abhandlungen von Hochrein (Med. Klinik 1952, Nr. 15) und von Sturm (Med. Klinik 1953, Nr. 7), die Kreislauferkrankungen nach Amputation betreffen. Sie behandeln hauptsächlich Hochdruck nach Amputation; die aufgestellten Richtlinien haben aber auch weiterreichende Geltung.

1. Zu beachten ist der Zustand einer chronischen Infektion des verletzten Gliedes, der noch nach der Amputation fortbestand und wiederholter Behandlungen bedurfte.

Die Krankengeschichte berichtet von hartnäckigen Infektionen am zuerst amputierten linken Bein, die zu der Absetzung führten und auch nachher noch am Beinstumpf bestanden, aber auch von schweren Eiterungen am rechten Bein, die mit tiefen Narben abheilten. Der Hinweis auf 22 Operationen wegen infektiöser Prozesse genügt wohl, um dies zu veranschaulichen.

2. Weiter sind zu beachten klare Brückensymptome vom Zeitpunkt der Beinamputation bis zum Auftreten des Gefäßleidens in Form eines fortschreitenden chronischen Erregungszustandes des vegetativen Nervensystems, aus dem sich eine vegetative Fehlsteuerung erkennen läßt.

Hier ist auf die starken Schmerzzustände hinzuweisen, die schon in den ersten Jahren bestanden und schließlich ein Übermaß von Morphiumgebrauch veranlaßten. Mit Energie, aber langsam, hat er das seelische Gleichgewicht und damit auch den körperlichen Ausgleich wiedererlangt. Wie das Leben des Verletzten in den folgenden Jahren ein steter Kampf zwischen körperlichen Beschwerden und seelischen Depressionszuständen war, ist bereits erwähnt und in einem neurologischen Gutachten überzeugend dargestellt. Die Ausübung seines Berufes als Arzt erforderte ein Übermaß von körperlicher und geistiger Anspannung, die sich auf sein vegetatives Nervensystem und somit auf die Kreislaufregulation auswirken mußte.

Die schon 1941/42 eingetretenen Herz- und Kreislaufstörungen müssen als Folge dieser fortlaufenden vegetativen Fehlsteuerung angesprochen werden und können nicht nur als neue, mit 49 Jahren hinzugetretene Abnützungserscheinungen der Kreislauforgane gelten. Wenn das Kreislaufversagen der letzten Zeit noch durch schmerzbetäubende Mittel gefördert wurde, wie das erwähnte neurologische Gutachten ausführt, so muß auch die Notwendigkeit dieser Mittel zu den Folgen des gesamten Krankheitszustandes hinzugezählt werden.

3. Es bleibt noch als letztes die Beurteilung der schweren Gefäßkrise im rechten Bein, durch die der tödliche Ablauf der Erkrankung eingeleitet und infolge der neuen Amputation richtunggebend bestimmt wurde.

Auch diese Gefäßkrise, die im 59. Lebensjahr plötzlich einsetzte und rasch ein Absterben des rechten Beines bis zum Oberschenkel bedingte, muß im Rahmen der Gesamterkrankung betrachtet werden. Bei Amputierten wird Arteriosklerose in dem erhaltenen Bein erfahrungsgemäß begünstigt, aber nicht nur durch die mechanischen Belastungen. Vielmehr ist für die Arteriosklerose der Zustand der kleinen Ernährungsgefäße der Wand wesentlich; letztere sind aber wiederum von der Regulation durch das Gefäßnervensystem abhängig. Arteriosklerose ist die Folge einer Ernährungsstörung (Saftstauchung) in der Gefäßwand (Hueck); zu einer solchen tragen aber auch infektiöse Einflüsse bei. Der Grad der Gefäßerkrankung des rechten Beines geht weit über einfache Belastungsfolgen hinaus. Die schwere Wandverquellung mit Fett- und Kalkablagerung, sowie die entzündlichen Herde der Wand zeigen solche von den Wandgefäßen ausgehende Einflüsse deutlich an. Dazu kommt die Pfropfbildung (Thrombose), durch die Arterie und sämtliche Venen des Beines verschlossen und der Kreislauf völlig aufgehoben waren.

Zur Entstehung einer Thrombose genügt Kreislaufverlangsamung allein nicht; es müssen neben einer gerinnungsbegünstigenden Blutbeschaffenheit auch Wandveränderungen dazu kommen, die eine Abscheidung ermöglichen. Gerade dieses Zusammenwirken der Bedingungen ist von mir mannigfach untersucht und immer wieder betont worden, wenn sie auch heute in der Klinik oft vernachlässigt werden. Sowohl erhöhte Gerinnungsfähigkeit

des Blutes, wie Wandschädigungen (Intimainfiltrate) sind aber Begleiterscheinungen chronisch infektiöser Schädigungen. Erfahrungsgemäß treten Thrombosen eines Beines sehr häufig in den tiefen Wadenvenen auf und setzen sich nach allgemeiner Begünstigung gegen den Oberschenkel zu fort (aufsteigende Thrombosen). Ich bin überzeugt, daß im Wadengebiet in unserem Fall durch die Narben nicht nur der Kreislauf gehemmt war, sondern auch schon ältere Wandschädigungen infolge der infektiösen Prozesse bestanden und die richtunggebende Venenthrombose wesentlich mitbestimmt haben.

Zusammenfassung.

Im Anschluß an vielfache Handgranatenverletzungen eines 22jährigen Medizinstudenten im Juli 1915 hatte sich ein chronisch fortschreitender Leidenszustand entwickelt, der nicht nur nach den einzelnen örtlichen Verletzungsfolgen, sondern in seiner Gesamtheit beurteilt werden muß.

Im Gefolge anfänglicher hartnäckiger infektiöser Prozesse, die außer Amputation des linken Beines im Oberschenkel insgesamt 22 Operationen nötig machten und mit aufreibenden Schmerzzuständen verbunden waren, auch das psychische Gleichgewicht unter Gebrauch von Schmerzstillungsmitteln untergruben, blieb ein Dauerzustand zurück, in dem der Verletzte sich mit aller körperlichen und seelischen Anspannung eine Existenz als Arzt schuf. Kreislaufstörungen, die zuerst 1941/42 auftraten, sind der Ausdruck dieser Schädigungen der nervalen (vegetativen) Regulation, die sich auch in örtlichen Anfälligkeiten äußerten.

Die richtunggebende Krise setzte 1951 mit Kreislaufunterbrechung im rechten Bein ein und machte eine hohe Amputation dieses notwendig. Nach dieser Operation konnte sich der jetzt im 59. Lebensjahr stehende Mann nicht mehr erholen. Der Tod trat an allgemeiner Erschöpfung des Herzens und Kreislaufes ein.

Übereinstimmend mit dem von psychosomatischer Auffassung ausgehenden neurologischen Gutachten komme ich auch vom Standpunkt des Pathologen, der über die rein anatomischen Verhältnisse hinaus die Zusammenhänge zu erfassen sucht, zu der Beurteilung, daß im Zusammenwirken der unmittelbaren Verletzungsfolgen, sowie der vegetativ nervalen und psychischen Einflüsse das lange Leiden des Verstorbenen als eine fortwirkende Folge der Kriegsverletzung von 1915 angesprochen werden muß.

Dieser kleine Beitrag sei mit freundschaftlich herzlichen Wünschen zum 70. Geburtstag Herrn Prof. Dr. Gg. B. Gruber gewidmet, dessen Schauen und Denken stets über die engen Grenzen morphologischer Betrachtung hinausstrebte.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.
Direktor: Prof. Dr. F. Feyrter.)

Zur Pathologie des zentralen und peripheren Funktionsfeldes des Leberläppchens.

Von **W. Eger.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

Ob man das Leberläppchen als funktionelle Einheit mit differenzierten Funktionsfeldern ansehen kann, ist eine Frage, die bisher in dieser Form wenig diskutiert und kaum beantwortet wurde. Der anatomisch histologische Aufbau der Leber gliedert sich in Läppchen, wobei die Anordnung der Lobuli wiederum für das Auge des Betrachters wesentlich von der Ausrichtung des Blutstromes bestimmt wird. Die Aufteilung in Läppchen ist bei einzelnen Säugetieren durch bindegewebige Abgrenzungen klar und übersichtlich. Bei anderen Säugern und auch beim Menschen geht diese scharfe Trennung durch Fehlen der Septen verloren und die Läppchenstruktur ineinander über (32). Dieser Umstand erschwert

nicht nur die Beurteilung und Differenzierung morphologischer Veränderungen, sondern auch ihre funktionelle Deutung, sobald man sie auf eine Läppcheneinheit beziehen will.

Zunächst wird man bei histologischer Betrachtung eines Leberläppchens jeder Zelle, ob sie peripher oder zentral liegt, die gleichen funktionellen Qualitäten zusprechen. Eine Differenzierung der Tätigkeit von Leberzellgruppen innerhalb des Läppchens ist unmöglich, da die Leberzelle mit ihrem bindegewebigen Apparat morphologisch in allen Gebieten des Läppchens dieselbe Form aufweist. Man hat deshalb den Gedanken einer in der Leberzelle selbst liegenden funktionellen Unterschiedlichkeit bisher nicht erwogen und die verschiedenen Bilder der Fett- und Glykogenablagerung allein auf die dem Läppchen eigentümliche Blutzirkulation bezogen. An dieser Auffassung ergeben sich aber Zweifel, wenn man sich mit den Speicherstoffen der Leber näher befaßt und die Ablagerungsform bezogen auf das Läppchen als Ausdruck eines funktionellen Geschehens ansieht.

Einfacher liegen für den morphologischen Betrachter z. B. die Verhältnisse in der Niere. Am Nephron, der funktionellen Einheit dieses Organs, kann man im Verlauf der Harnkanälchen verschieden geformte Epithelien unterscheiden und differente Funktionen der einzelnen Tubulusabschnitte vermuten, wie ja auch die Physiologie bestätigt. Ein weiteres Beispiel ist die Nebennierenrinde, die in ihrem Aufbau dem Leberläppchen ähnelt und deshalb besonders geeignet erscheint Parallelen zu ziehen. Sie besitzt in allen Zonen etwa die gleiche Zellform und wird nur durch die Anordnung der Zellen aufgegliedert. Die Unterteilung deutet schon von der Morphologie her auf funktionelle Unterschiede, was durch entsprechende Untersuchungen zwar nicht gesichert, aber doch hinreichend bestätigt ist. Aus dem Verhalten der Rindenzellen innerhalb der einzelnen Zonen nach sekretorischer Belastung läßt sich wiederum folgern, welche Zellen bei verstärkter Tätigkeit sich beteiligen, also besonders ansprechbar auf funktionelle Reize sind, während man diesen Zellen unter gewöhnlichen Bedingungen morphologisch die Reaktionsfähigkeit nicht ansieht. Ich denke besonders an die Außenzone der Fasciculata (3a). Es scheint mir mit Hinblick auf die Leber bemerkenswert, daß man für die aus dem anatomischen Bild nicht ohne weiteres ableitbare funktionelle Gliederung der Fasciculata bisher die Kreislaufverhältnisse nicht in Betracht zog, Sauerstoffgefälle nicht diskutierte und primär zur Klärung dieser Verhältnisse verwandte.

Wenn man deshalb an das Leberläppchen mit der Frage einer unterschiedlichen funktionellen Bedeutung einzelner Läppchenabschnitte herantritt, wird man sie nicht aus der gewöhnlich aufscheinenden Zellform, sondern mit der Reaktion der Zelle auf funktionelle Reize beantworten können. Es liegt nahe, für diese Betrachtungsweise die Glykogen- und Fettablagerung im Leberläppchen heranzuziehen, obgleich damit keine spezialisierte, nur diesem Organ eigene, sondern eine allen Zellen zukommende Grundfunktion des Stoffwechsels erfaßt wird und die Beteiligung aller Läppchengebiete an diesem Geschehen quantitative, aber nicht qualitative Unterschiede von der Morphologie her vermuten läßt.

Der Kohlenhydratstoffwechsel mit der Glykogenspeicherung einerseits, der Umwandlung des Glykogens in Fett und der Fettablagerung andererseits stellt ein Grundelement des Stoffwechsels überhaupt dar, an dem jede Zelle des Organismus zur eigenen Erhaltung oder darüber hinaus zur Energiegewinnung für metabolische und sekretorische Leistungen beteiligt ist, die wiederum nur der bestimmten Zelle zukommen. Die Spezialisierung auf diesen Grundvorgang des Stoffwechsels oder auf ein Teilgebiet kann so hoch gezüchtet sein, daß sie eine Eigenart eines Zellverbandes darstellt und über den Eigenbedarf der Zelle hinaus dem Kohlenhydratumsatz des ganzen Organismus zugute kommt, wie es für die Leber zutrifft. Ein weiteres Beispiel der Spezialisierung auf diese Grundfunktion ist auch das Fettgewebe, das an sich dieselben Fähigkeiten wie die Leber besitzt, Glykogen bildet und in Fett umwandelt, aber die Fettbildung und Fettspeicherung besonders herangebildet hat und während des ganzen Lebens beibehält (3b). Die Leber ist nicht so einseitig auf die Fettbildung festgelegt. Sie bewältigt dieses Gebiet des Stoffwechsels in allen Zweigen gleichmäßig gut und als quantitatives Problem, wodurch sie sich gegenüber allen anderen parenchymatösen Organen auszeichnet.

Diese quantitativen Unterschiede der Stoffwechselfunktion sind auch innerhalb des Leberläppchens zu erfassen und finden in der wechselnden zentralen oder peripheren Ablagerung der Speicherstoffe ihren Ausdruck.

Die Spezialisierung auf diesen Grundvorgang des Stoffwechsels über den Eigenbedarf der Zelle hinaus kann so ausgeprägt sein, daß sich allein damit funktionelle Unterschiede anzeigen, die dem betreffenden Organ oder Organgebiet einen eigenen Charakter geben. Das zentrale und periphere Funktionsfeld des Leberläppchens ist deshalb nur eine logische Folgerung seines Aufbaues und seines wechselnden morphologischen Verhaltens und wurde

von mir an Hand sorgfältiger Untersuchungen zur Fett- und Glykogenablagerung im Leberläppchen postuliert (3b). Beide Stoffe gelten dabei als Kennzeichen eines funktionellen Geschehens, das zwar ein grober Gradmesser, aber zunächst der einzige Anhalt für eine derartige Beurteilung ist.

Die Glykogenablagerung im Leberläppchen.

Am einfachsten liegen die Verhältnisse noch beim Glykogen, weil man hier mit Sicherheit sagen kann, welche Form der Ablagerung innerhalb des Läppchens als die normale gilt und eine ungestörte Funktion anzeigt. In eigenen Untersuchungen zusammen mit Klärner (3c) erwies sich in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern wie Arndt (1), Klestadt u. a. die zentrale Glykogenspeicherung als Normalbefund, wogegen die periphere Ablagerung die gestörte Funktion charakterisiert.

Sehr schön läßt sich dieses Verhalten des Leberläppchens experimentell am Meerschweinchen zeigen. Wenn durch Hunger die Leber von Glykogen entspeichert wird, tritt nach Auffütterung mit Traubenzucker das Glykogen zuerst zentral auf, obgleich der zugeführte Traubenzucker kreislaufmechanisch vorwiegend und zuerst der Peripherie angeboten wird. Die Synthese des Glykogens findet aber im Läppchenzentrum statt und erst später nach Auffüllung des zentralen Feldes in der Peripherie, die die Ergänzung bzw. die Ausweichstelle für das Zentrum darstellt. Schädigt man das zentrale Funktionsfeld durch Zufütterung von Methylalkohol, erscheint das Glykogen zuerst in der Peripherie des Läppchens (3d).

Es gibt eine Reihe weiterer experimenteller Beobachtungen zur Glykogenablagerung, die sich gut in das System der funktionellen Aufgliederung des Läppchens einfügen. Hofmeister stellte an hungernden Kaninchen fest, daß das Glykogen zuerst in der Läppchenperipherie und dann auch im Zentrum abgebaut wurde. Es entleerte sich also zuerst der periphere Speicher. Wohlgemuth und Fukushi erhöhten durch bestimmte Eingriffe die Diastaseaktivität, wodurch dieses Ferment in verstärktem Maße dem Läppchen auf dem Blutwege angeboten wurde. Danach verschwand ebenfalls das Glykogen zuerst in der Peripherie. Von Meyenburg erreichte im Tierversuch durch hohe Insulindosen eine völlige Glykogenentspeicherung, durch weitere anhaltende kleine Mengen aber ein erneutes Auftreten im Läppchenzentrum.

Gerade die letzten Versuche weisen darauf hin, daß es verfehlt wäre, die Gliederung des Läppchens nur aus den Kreislaufverhältnissen verstehen zu wollen. Im ersten Fall würde diese Betrachtungsweise insofern ihre Berechtigung haben, als mit dem Blutstrom die Diastase zuerst an die Peripherie herantritt und dort das Glykogen anscheinend angreift. Im zweiten Fall gelangt das Insulin auf dem Blutweg ebenfalls zuerst an die Peripherie. Die Glykogenbildung erfolgt aber — wohl durch das Insulin gesteuert — im Zentrum. Mit diesem Beispiel wird überhaupt ein sehr strittiges Problem berührt, das sich mit der Frage der unterschiedlichen Wirkung von Stoffen auf die Peripherie oder das Zentrum des Läppchens befaßt und uns noch weiter unten beschäftigen soll.

Die Auffassung über das funktionelle Verhalten des Leberläppchens findet eine Parallele in den bekannten Untersuchungen von Forsgren. Er stellte mit Hilfe seiner Bariumchloridmethode einen rhythmischen Wechsel zwischen Glykogenablagerung und Gallebildung im Leberläppchen fest und unterschied bei einer Zunahme des ersteren Stoffes unter Abnahme des letzteren eine assimilatorische Phase gegenüber einer dissimilatorischen beim umgekehrten Vorgang. Die Phasen verliefen in einem von der Nahrungsaufnahme unabhängigen Tagesrhythmus und waren histologisch durch Glykogenschwund in der Peripherie und andererseits durch eine vom Zentrum ausgehende erneute Anlagerung von Glykogen gekennzeichnet bei umgekehrtem Verhalten der Gallebildung. Die Theorie Forsgens wurde von seinen Schülern Holmgren und Holmquist auch für den Fettstoffwechsel bestätigt.

Ich sehe ebenso wie Forsgren in der Art der Ablagerung des Glykogens wie des Fettes den Ausdruck eines Funktionszustandes des Leberläppchens, jedoch weniger unter dem Gesichtspunkt eines endogenen Rhythmus als unter dem eines normalen oder gestörten Funktionsablaufes.

Die Fettablagerung im Leberläppchen.

Demgegenüber ist nun die Fettablagerung nicht so klar zu beurteilen. Die Schwierigkeit macht sich schon bei der Beantwortung der Frage bemerkbar, was man als normalen

oder gewöhnlichen Befund anzusehen hat. Allein die Tatsache, daß darüber ganz verschiedene Ansichten geäußert werden, läßt auf das wechselnde Verhalten der Verfettung des Leberläppchens schließen. Ich selbst betrachte an Hand eigener Untersuchungen (3e) in Übereinstimmung mit Pfuhl und Schiller die zentrale peribiliäre Verfettung noch am ehesten als die Normalform, obgleich sich andere Verfettungstypen fast ebenso zahlreich unter gewöhnlichen Bedingungen finden und eine einheitliche Beurteilung nicht zulassen. Bei der Ratte ist nach meinen jetzigen Untersuchungen (3g) die periphere peribiliäre Verfettung der Normalzustand. Aber auch hier zeigen sich selbst bei gleichmäßigem Tiermaterial häufige Abweichungen. Man kommt nur zu einer einheitlichen Betrachtungsweise, wenn man die Verfettungstypen als Phasen eines ständigen Ablaufes des Fettumsatzes bzw. der Fettbildung in den Funktionsfeldern auffaßt, im Läppchenzentrum den Ort des ständigen und raschen Fettumbaues und in der Peripherie mehr die Zone der Speichertätigkeit sieht.

Damit wird man auch den Verfettungstypen gerecht, denen man unter pathologischen Bedingungen begegnet. Man unterscheidet im allgemeinen eine zentrale hypoxämische und eine periphere toxische Verfettung (24). Daß diese Erklärung nicht ausreicht, zeigte ich an eigenen wiederholten Untersuchungen (3e und f). Die Pathologie der Verfettungstypen wird nur verständlich, wenn man ihr ein zentrales und peripheres Funktionsfeld zugrunde legt, die funktionelle Schädigung einzelner Felder bei den verschiedenen Erkrankungen berücksichtigt und das jeweilige Erscheinungsbild der Verfettung als Phase des Fettumsatzes wertet. Ob nun die Schädigung von einer Durchblutungsstörung, einem Sauerstoffmangel oder einem toxischen Einfluß herrührt, kann man nicht aus dem histologischen Bild schließen, sondern nur am Gesamtfall klären. Es ist unter dieser Vorstellung nicht verwunderlich, wenn bei bestimmten Schädigungen einzelne Verfettungstypen gehäuft auftreten.

Diese Auffassung wird durch das Ergebnis zahlreicher Tierversuche gestützt (3g), bei denen ich hungernden Ratten Alkohol fütterte und ihnen zum Teil für Vergleichszwecke ein Stück Leber vor der Fütterung exstirpierte. Im großen und ganzen verlagert sich nach Alkoholzufuhr das Fett ins zentrale Funktionsfeld und bietet das Bild einer Hemmung des Fettabbaues infolge Schädigung des Zentrums, zeigt aber doch in sehr vielen Fällen eine beträchtliche Abweichung, die nur unter der Vorstellung eines laufenden Fettumsatzes innerhalb der Funktionsfelder verständlich wird.

Man hat den Eindruck, daß die Funktionsfelder des Läppchens für den Fett- wie auch den Glykogen- bzw. Kohlenhydratstoffwechsel das anatomische Äquivalent des autonomen Regulationsmechanismus der Leber darstellt, der für den Kohlenhydratstoffwechsel als „homöostatic Factor" von Soskin beschrieben, für den Fettstoffwechsel auf Grund meiner experimentellen Untersuchungen von mir angenommen wird. Denn in der Leber schwankt nach Exstirpation eines Lappens der Fettgehalt in bestimmter Weise. Er nimmt ab, wenn die Verfettung über 13% berechnet auf das Trockengewicht liegt, und unterhalb davon zu. Die Leber scheint sich auf ein „Fettgleichgewicht" einzustellen. Dieser Vorgang ändert sich durch Äthyl- und Methylalkoholfütterung im Prinzip nicht, nur das Niveau des Fettgleichgewichtes verlagert sich nach oben.

Die Fermentverteilung im Leberläppchen.

Die funktionelle Unterteilung des Läppchens findet in histochemischen Fermentuntersuchungen eine wesentliche Stütze. Die alkalischen und sauren Phosphatasen (3h) sind regionär verankert und besonders die alkalischen in der Läppchenperipherie angeordnet, während die Lipase nach Klein und Mitarbeitern zentral lokalisiert ist.

In eigenen experimentellen Untersuchungen, die sich mit der Phosphatase und Lipase unter der Einwirkung verschiedener Lebergifte beschäftigten, konnte ich das Ergebnis dieser Untersucher bestätigen. Den Nachweis der Lipase führte ich wieder am nativen oder nativ geschnittenen, in Azeton fixierten Gewebsschnitt durch.

Ein solches Präparat zeigt die Abb. 1. Es handelt sich um eine Ratte, der ein Stück Leber vor dem Versuch zu Vergleichszwecken entnommen wurde. Das Läppchen weist eine vorwiegend zentrale Anordnung der Lipase auf. Nach Fütterung mit Methylalkohol nimmt die Lipase zentral erheblich ab und erscheint nun gleichmäßig über das Läppchen verteilt, um damit ein funktionell geändertes Verhalten des Leberläppchens anzudeuten

(s. Abb. 1a und b). Auf Erklärungen im einzelnen will ich nicht eingehen, ebenso nicht auf die interessanten Unterschiede des Lipasebildes am unfixierten Gefrierschnitt gegenüber dem nach Azeton- oder Chloroformfixierung, da sie vom eigentlichen Thema ablenken würden. Die Ergebnisse werden an anderer Stelle mitgeteilt.

Der histochemische Fermentnachweis erscheint von besonderer Bedeutung für die Frage einer funktionellen Differenzierung des Läppchens. Auch bei morphologisch gleichem Aussehen der Zellen machen sich zwischen Zentrum und Peripherie beträchtliche Unterschiede bemerkbar, die zwar nur quantitativ aufscheinen, aber allein dadurch auf die verschiedene Leistungsfähigkeit der Felder hindeuten. Es dürfte schwierig sein, diesen Befund allein auf die besondere Ausrichtung des Blutstromes zurückzuführen, zumal die Phosphatasen wie Lipasen in ihrer Wirksamkeit nicht vom Sauerstoff abhängig sind.

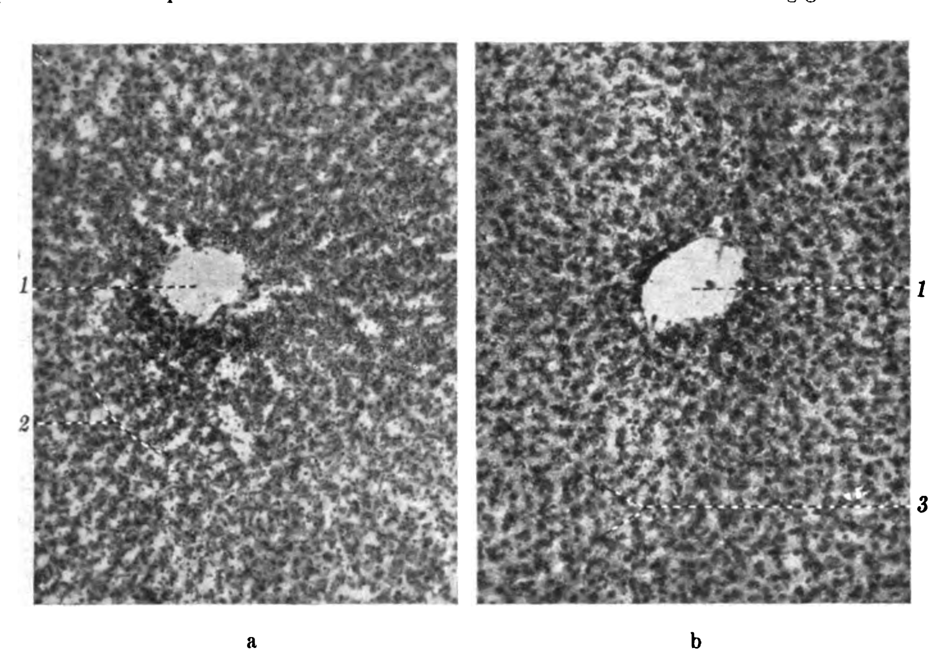


Abb. 1. Leberläppchen einer Ratte. Lipasedarstellung am nativ geschnittenen, in Azeton fixierten Gefrierschnitt. *1* Zentralvene. Bei a Lipase vor der Fütterung mit deutlicher zentraler Betonung der Reaktion (*2*), bei b 8 Stunden nach Methylakoholfütterung desselben Tieres. Abnahme der Lipase und gleichmäßige Verteilung über das ganze Leberläppchen.

Zeichnet sich mit dem unterschiedlichen Phosphatase- und Lipasebild im Läppchen nicht nur eine quantitative, sondern auch qualitative Differenzierung ab? Die Frage ist nicht eindeutig nach der einen wie nach der anderen Seite zu beantworten. Ich sehe in dem Verhalten der Fermente zunächst nur quantitative Leistungsunterschiede, könnte aber auf die Nieren hinweisen, wo die Tubuli contorti 1. Ordnung außerordentlich reich an Phosphatasen, die Schaltstücke arm oder negativ sind (3i). Hier ist zweifellos die Quantität Zeichen einer anderen Funktion. Warum sollte nicht diese Wertung auch für die Leber zutreffen, zumal am normalen Läppchen die quantitativen Unterschiede zwischen Zentrum und Peripherie sehr beträchtlich sind? Als Beweis können allerdings diese Befunde nicht gelten.

Zur Frage der Durchblutungsstörungen im Leberläppchen.

Es liegt auf der Hand, daß die Eigenart der Kapillaranordnung ein integrierender Bestandteil der Funktionsfelder ist. Man könnte es auch nach Zeiger umgekehrt ausdrücken: „Der Ausrichtung der Strombahn auf optimale Wege ist die Formung eines peripheren und zentralen Funktionsfeldes im Leberlappen inhaerent.“ Der Autor setzt sich eingehend mit den Beziehungen der Funktionsfelder zu den ihnen eigentümlichen Kreislauf-

verhältnissen auseinander und hebt vor allem die mechanische Leistung des Kreislaufsystems hervor, wobei die Tektonik der großen Gefäße, die Verspannung der Gitterfasern um die Kapillaren und der Turgor der Drüsenzellen entscheidend sei. Der Zusammenhang aller faserigen Anteile untereinander mit den Gefäßwänden lieferte ein innerhalb bestimmter Grenzen reversibel dehnbares Strombett, das nach Bedarf entfaltet und zusammengeschoben werden könne.

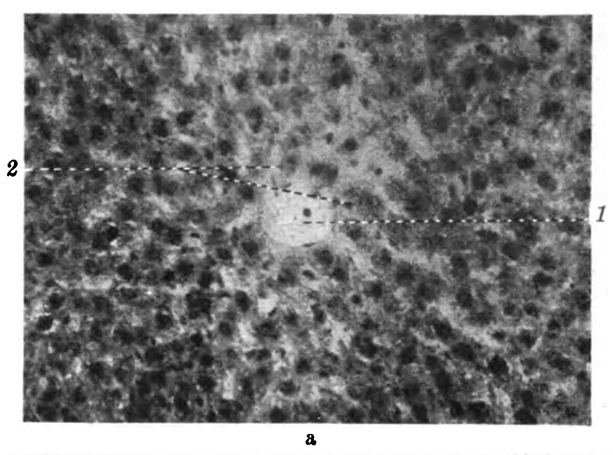
Demgegenüber betont Siegmund die durch nervale Reize beeinflußten und regulierten Kapillaren und versucht allein von hier aus die physiologischen und pathologischen Vorgänge am Leberläppchen im Sinne Rickers zu erklären. Er stützt sich auf die bekannten Untersuchungen von Löffler und Nordmann, die durch verschiedene Reize Kontraktionen der Leberkapillaren beobachteten, und stellte seine Auffassung vor allem in Gegensatz zu der von Himsworth, der Durchblutungsstörungen am Leberläppchen experimentell bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung feststellte und sie auf die Anschwellung der Leberzellen zurückführte. Eine sorgfältige Untersuchung zu dieser Frage liegt von Schuhmacher vor, der an der Leberoberfläche nach Tetrachlorkohlenstoffütterung eine Herabsetzung der Durchblutung sah, die 20 Minuten nach der Fütterung begann und nach 5 Stunden ihr Maximum erreichte, ohne daß es gelang, Parenchymschäden nachzuweisen. Damit hielt es Schuhmacher für erwiesen, daß die Kapillareinengung funktioneller Natur und der nachfolgende Parenchymschaden, den er an der zentral beginnenden, erhöhten Radiophosphoreinlagerung und dem Schwund der Zytoplasmaribonukleotide nachwies, durch Hypoxie bedingt sei. Wenn man auch einschränkend erwähnen muß, daß sich die Durchblutung des Leberparenchyms unter der Kapsel wohl anders verhält als im Inneren, worauf auch Kettler hinweist, so scheinen die Ergebnisse Schuhmachers doch die früheren Untersuchungen Löfflers und Nordmanns und die daraus gezogenen Folgerungen Siegmunds zu bestätigen.

Schuhmacher folgt in seinen Schlüssen einer allgemeinen Anschauung, die davon ausgeht, daß infolge der Kreislaufverhältnisse im Leberläppchen peripher Sauerstoffreichtum, im Zentrum Sauerstoffarmut besteht, also ein kontinuierliches Gefälle vorliegt, das unter pathologischen Umständen zunimmt und zur Erklärung krankhafter Vorgänge im Leberläppchen herangezogen wird. Man hat vermutet, daß im Läppchenzentrum im Gegensatz zur Peripherie ein anaerober Stoffwechsel herrscht, und andererseits versucht, die Versorgung des zentralen Funktionsfeldes durch gesonderte arterielle Kapillaren nachzuweisen, was aber nicht gelang (32).

Man wird also gegen diese Anschauung nichts Stichhaltiges vorbringen können, aber doch einmal aussprechen müssen, daß zwar jede theoretische Erwägung diese Meinung rechtfertigt, der exakte Nachweis des Sauerstoffgefälles aber fehlt. Die Dynamik der Strombahn des Leberläppchens ist bisher nicht geklärt (32). Es erhebt sich deshalb die Frage, ob das Sauerstoffgefälle unter physiologischen oder biologisch-pathologischen Verhältnissen (nicht unter extremen experimentellen Bedingungen) so groß ist oder werden kann, um überhaupt Vorgänge am Leberläppchen zu erklären. Kettler setzt sich an Hand seiner ausgedehnten und überzeugenden Versuche zur Frage der Lebernekrose eingehend mit diesem Punkt auseinander und zeigt, daß die Leberzelle gegen Sauerstoffmangel außerordentlich unempfindlich ist, ihn bis zu 2 Stunden ohne histologisch nachweisbare Parenchymveränderungen oder eintretende Nekrosen übersteht und nicht schon kurzdauernder Sauerstoffmangel zu Schäden führt, wie es Siegmund annimmt. Popper führt ebenfalls Läppchennekrosen nicht allein auf Kreislaufstörungen im Sinne eines Sauerstoffmangels zurück, sondern nimmt die Wirkung toxischer Eiweißabbauprodukte an, wobei er auf gehäufte Kombination von Lebernekrosen mit Infarkten in anderen Organen aufmerksam macht. Allerdings weist auch Siegmund darauf hin, daß Sauerstoffmangel allein nicht die Vorgänge erkläre und Durchblutungsstörungen mit Permeabilitätsstörung der Kapillarwand und ihren Folgen eine wesentliche Rolle spielten. Nach meiner Auffassung läßt sich aber Durchblutung und Sauerstoffversorgung bei dieser Betrachtungsweise nicht ohne weiteres trennen. Beide Komponenten sind zu eng verknüpft, um sie auseinanderzuhalten.



Mir scheint eine Betrachtung, die nur von der Durchblutungsstörung oder dem Sauerstoffmangel ausgeht, zu einseitig. Sie wird den vielschichtigen biologischen Verhältnissen nicht gerecht. Selbstverständlich gehört die Sauerstoffatmung zu den lebensnotwendigen Grundphänomenen lebendigen Gewebes. Man wird deshalb bei allen physiologischen und pathologischen Vorgängen auf dieses Grundphänomen stoßen. Es ist das außerordentliche Verdienst von Büchner und seiner Schule, auf die Bedeutung des Sauerstoffmangels für pathologisches Geschehen hingewiesen und durch zahlreiche Experimente belegt zu haben. Da die Atmung ein Grundphänomen des Lebens ist, erscheint es andererseits nicht verwunderlich, daß unter extremen Bedingungen, die nun einmal das Experiment kennzeichnen und auch in der Pathologie des Menschen gelegentlich vorkommen, Sauerstoffmangel die verschiedensten Veränderungen auslöst. Wenn sie morphologisch den Schädigungen gleichen, die unter offenbar toxischer Wirkung entstehen, liegt das an der vielfach betonten, durch die spezielle Stoffwechsellage des Organs und seinen Aufbau begrenzten Reaktionsmöglichkeit.



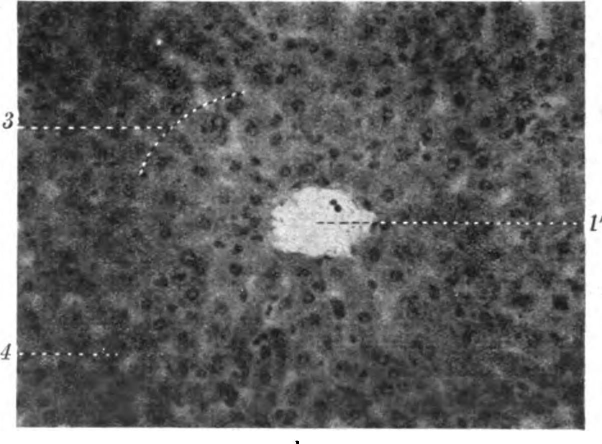


Abb. 2. Leberläppchen einer Ratte. a 30 Minuten, b eine Stunde nach Fütterung mit Tetrachlorkohlenstoff. Nativer Gefrierschnitt, Einschlußfärbung mit Methylenblau. *1* Zentralvene. *2* Zellödem, beginnend um die Zentralvene. *3* Zellödem des zentralen Funktionsfeldes mit feinkörnig aufgehelltem Cytoplasma der Zellen und engen Kapillaren. Im peripheren Funktionsfeld (*4*) scholliges Cytoplasma mit weiten Kapillaren.

Dieser einseitigen Betrachtungsweise stelle ich die funktionelle Gliederung des Läppchens gegenüber, wodurch nicht nur physiologische, sondern auch pathologische Vorgänge erklärbar und verständlich werden. Wenn ich von einem gewissen Gegensatz beider Auffassungen spreche, so ist das eigentlich nicht richtig. Denn meine Betrachtungsweise kann die obenerwähnten Experimente und die daraus gezogenen Folgerungen keineswegs ableugnen und außer Kraft setzen. Ich möchte deshalb so formulieren, daß meine Auffassung die andere sinnvoll und gleichberechtigt ergänzt und vor allem die lokalisatorischen Kräfte berücksichtigt, die von der Durchblutung und dem Sauerstoff nicht allein herrühren, sondern an die strukturgebundene spezifische Funktion der betreffenden Zelle oder eines Zellverbandes gebunden sind. Auch Zeiger betont, daß die Leistung des Läppchens im intermediären Stoffwechsel in erster Linie von der Spezifität der Drüsenzellen abhängig sei.

Im Rahmen einer experimentellen Untersuchung über die Wirkung verschiedener Lebergifte auf die Phosphatasen und die Lipasen des Leberläppchens beschäftigten mich erneut diese Fragen, die ich schon in früheren Arbeiten ausführlich behandelte (3k, 31).

Es wurden Ratten mit der üblichen Menge Tetrachlorkohlenstoff gefüttert, in Anlehnung an die Untersuchungen Schuhmachers nach 30 Minuten, 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden getötet und nun zur Untersuchung des Lebermaterials der native Gefrierschnitt herangezogen, um festzustellen, ob nicht doch irgendwelche Veränderungen am Parenchym auftreten.

Die von Feyrter empfohlene Technik der nativen Gefrierschnittfärbung ist nach ihm das Verfahren der Wahl am Anfang jeder neuen subtilen histologischen und histochemischen Untersuchung von Geweben und Zellen und zeigt auch hier wiederum, welche Möglichkeiten ihr innewohnen. Schon nach 30 Minuten sieht man unmittelbar um die Zentralvene ein Ödem der Zellen (s. Abb. 2a), das nach einer Stunde einen großen Teil des zentralen Funktionsfeldes einnimmt (s. Abb. 2b). Das Cytoplasma der Zellen ist gleichmäßig feinkörnig und aufgehellt, die Zelle geschwollen und die anliegende Kapillare zusammengepreßt. In der Peripherie hat das Cytoplasma noch die grobkörnige dichte Struktur mit anliegenden weiten Kapillaren. Nach Stunden breitet sich das Ödem noch etwas weiter aus, nimmt aber nicht die äußerste Peripherie ein, die verschont bleibt, und zeigt nun eine unregelmäßige Anordnung. Man sieht gehäuft Zellkollaps, Isolierung von Zellen und Erweiterung einzelner Kapillaren.

Die letzten Veränderungen treten auch am formolinfixierten, gefärbten Schnitt deutlich hervor und sind schon von anderer Seite (22, 27) beschrieben worden. Es läßt sich also gleichzeitig mit der Herabsetzung des Blutstromes (26) eine Anschwellung der Zellen nachweisen, die zuerst im Läppchenzentrum beginnt. Schuhmacher hält auf Grund seiner Untersuchung die Kapillarkontraktion als Ursache der Minderdurchblutung für erwiesen. Nach meinen Ergebnissen könnte man sie allein der Zellanschwellung und Kapillarkompression zuschreiben, wie auch Himsworth dies getan hat. Der Streit um das Primäre in diesem Geschehen wäre ein Kampf um Minuten, der nicht zu entscheiden ist. Man wird aber zumindest mit Sicherheit sagen, daß Kapillarkontraktion und Sauerstoffmangel allein Angriffsort und Angriffsweise des Tetrachlorkohlenstoffes nicht bestimmten, sondern die Prädilektion der zentralen Giftwirkung auf einer bestimmten Beziehung zum funktionellen System beruht.

Das zentral auftretende Zellödem, das in vakuolige Degeneration übergehen kann (19), wird auch von Himsworth, Remy und Terbrüggen erwähnt und ist durch die Bestimmung des Wassergehaltes dieser Lebern von Stowel und Lee auch nach der quantitativen Seite gesichert. Himsworth führt die daraus sich entwickelnden Nekrosen auf die Kompression der Kapillaren zurück, die eine anhaltende Anoxie verursache. Es läßt sich aber am histologischen Bild sowohl des nativen Gefrierschnittes wie des formolfixierten Materiales allein durch einen, wenn auch spärlichen Erythrozytengehalt unschwer nachweisen, daß eine völlige Verlegung der Strombahn nicht besteht. Die Widerstandskraft der Leberzelle gegen völligen Sauerstoffmangel habe ich schon einmal unter Berufung auf die wohlbegründete Ansicht Kettlers hervorgehoben.

Eine Anschwellung der Leberzellen und hochgradige Einengung der Kapillaren liegt auch bei der Glykogen- und Fettspeicherung vor. Man kann sich davon an jeder Leber überzeugen. Man wird bei einer Glykogenleber nicht auf den Gedanken kommen, schädigende hypoxämische Einflüsse in Erwägung zu ziehen. Auch die bemerkenswerte Geringfügigkeit oder das Fehlen von Parenchymschäden in hochgradig anämischen Fettlebern ist bekannt. Unter physiologischen Bedingungen könnte man in der mechanischen Kompression der Kapillaren einen autonomen Regulationsmechanismus des Leberläppchens vermuten, der ventilartig wirkt, bei kollabierten Zellen und weiten Kapillaren mit einem langsamen Blutstrom die assimilatorische Phase beherrscht und nach Anschwellung der Zellen durch Speicherstoffe mit Verengung der Kapillaren und Beschleunigung des Blutstromes an einer bestimmten Grenze in die dissimilatorische Phase umschlägt und so den Stoffumsatz in Relation zum Blutstrom bringt. Allerdings ist diese Vorstellung nicht mit den Ausführungen Siegmunds in Einklang zu bringen, der für die Assimilation und Dissimilation gerade umgekehrte Strombahnverhältnisse angibt. Ein solcher ventilartiger Regulationsmechanismus wäre aber für die physiologische Glykogen- und Fettspeicherung denkbar. Ob er für das Zellödem mit und ohne Eiweißaufnahme (30) gilt, erscheint fraglich, zumal man hier ein Grenzgebiet betritt, das im physiologischen wie im pathologischen Bereich liegt (16) und vor allem Fragen der Permeabilität der Kapillar- und Zellmembran berührt.

Zur Frage der Permeabilitätsstörungen im Leberläppchen.

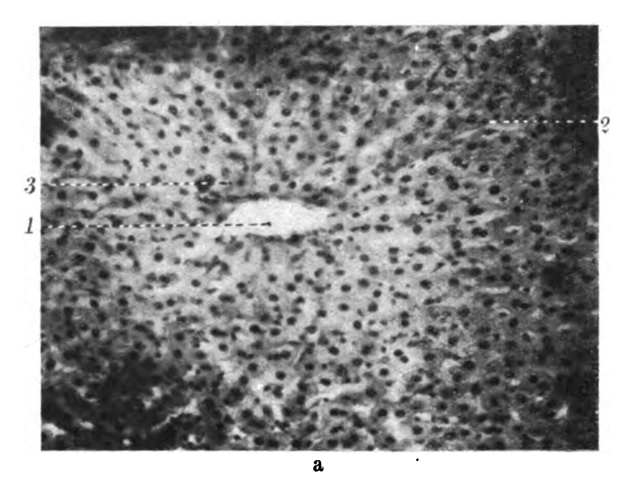
Sie ist in der Leber durch die engen anatomischen Beziehungen zwischen Kapillar- und Zellwand ein besonders reizvolles Problem, wurde in vielfältiger Form diskutiert (Eppinger, Rössle, Siegmund) und auch von mir an Hand meiner früheren Leberuntersuchungen eingehend erörtert (3k). An dem rasch auftretenden Zellödem nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung, das ich in den obigen Versuchen demonstrierte, ist zweifellos dieses Problem in hervorragender Weise beteiligt. Es laufen bei der Vergiftung innerhalb kurzer Zeit modellmäßig Vorgänge ab, die ich auf Grund vergleichender qualitativer und quantitativer Untersuchungen an der Leber herausarbeitete und für das Endbild der sogenannten serösen Entzündung mitverantwortlich machte. Ich nehme an, daß nicht ein Filtrationsvorgang durch die Kapillarwand den Disséschen Raum eröffnet und die Zellen von der Kapillare abdrängt, sondern ein Zellödem vorausgeht, dem ein Zellkollaps folgt. Erst die massive und akute Wasserabgabe der kollabierten Zelle kann zu ihrer Lösung aus dem Zellverband (Dissoziation) und zur Abhebung der Kapillarwand führen. Das sieht man auch zumindest an Einzelzellen bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung.

Meine Kritik an der bisher üblichen Vorstellung möchte ich nicht mehr im einzelnen wiederholen, aber noch einmal auf die Frage der Permeabilität an sich eingehen. Man kommt mit der Vorstellung eines einfachen Filtrationsvorganges durch Filtrationsdruck, durch Diffusion oder Osmose nicht aus. Diese Begriffe sind auf lebende Membranen nicht ohne weiteres übertragbar.

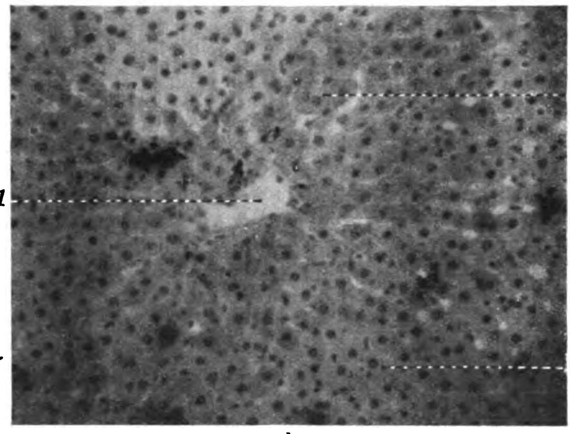
Aus der Physiologie ist bekannt, daß aktiver Stoffwechseltransport durch lebendige Membranen entgegen dem Konzentrationsgefälle vor sich geht. Beispiele brauche ich nicht anzuführen. Atmung und Stoffwechsel sind im lebenden Organismus an Grenzflächen gebunden und strukturabhängig. Die anflutenden Energieträger werden erst an hochmolekulare Kolloide absorbiert, ehe sie dem enzymatischen Umbau verfallen und durch die Membran treten. Wir müssen uns von der primitiven Vorstellung einer einfachen Verdichtung bzw. Lockerung dieser Grenzflächen lösen, um damit den physiologischen oder auch pathologischen Durchtritt von Stoffen zu erklären und mehr die dynamischen Gesichtspunkte (31) ins Auge fassen. Lebendige Membranen zeigen nach Vergiftung Eigenschaften, wie man sie von Versuchen mit toten Membranen her kennt. Von einer Selektivität oder einem einseitig gerichteten Stofftransport ist nichts mehr zu finden.

Wir können uns in der Pathologie bei Erörterung der Permeabilität dieser Erkenntnis nicht verschließen und müssen sie in jeder Form berücksichtigen. Ich stellte deshalb diesen Punkt in meinen früheren Leberuntersuchungen besonders heraus und zog ihn zur Erklärung des Zellödems mit heran (3k). Ich sehe in dem Durchtritt des Wassers durch die Kapillar- und Zellmembran, die ich in der Leber als funktionelle Membraneinheit bezeichne, zunächst den Ausdruck eines aktiven Stoffwechselvorganges, der sich sowohl in der Grenzmembran wie in der Zelle selbst abspielt. Der Stoffumsatz wird durch Fermente katalysiert, deren Beeinflussung solche Vorgänge auslöst, fördert oder hemmt. Die Permeabilität lebendiger Membranen hängt also von ihrer enzymatischen Leistung ab und kann durch humorale oder nervale Einflüsse geändert oder gestört, diese Störung wiederum im Fermentbild der Zelle oder Kapillaren sichtbar werden.

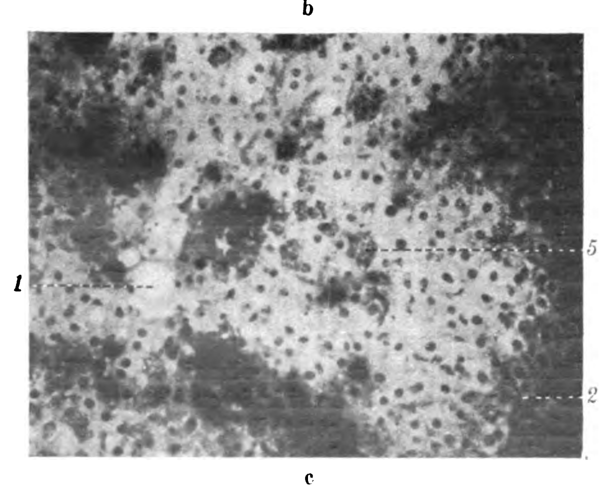
Ich machte schon in einer experimentellen Untersuchung an Nebennieren mit Nachweis der Phosphatase darauf aufmerksam (3m), daß bei offensichtlichen Permeabilitätsstörungen in der Rinde mit Zellödem, Zellkollaps usw. die sonst distinkt an den Grenzflächen und Kapillarwänden verankerte Phosphatase gerade dort abnimmt und völlig schwindet. Diese Beobachtung bestätigt sich an den mit Tetrachlorkohlenstoff vergifteten Lebern. Während im normalen Bild der alkalischen Phosphatase die Zellgrenzflächen und Kapillaren prägnant geschwärzt sind (s. Abb. 3a), verlieren sie mit zunehmender Vergiftung im zentralen Funktionsfeld, also im Bereich des Ödems, ihre scharfen Konturen. Die Zellmembran grenzt sich nicht mehr gegen das Cytoplasma ab, sondern geht diffus über. In der Peripherie des Läppchens, wo man kein Zellödem, also keine Permeabilitätsstörung beobachtet, bleibt diese scharfe Zeichnung der Grenzflächen erhalten (Abb. 3a—c).



a



b



c

Abb. 3. Leberläppchen einer Ratte. Alkalische Phosphatase. a 30 Minuten, b eine Stunde, c 6 Stunden nach Fütterung mit Tetrachlorkohlenstoff. *1* Zentralvene. *2* Grenze zur Läppchenperipherie. Bei a fast ungestörtes Phosphatasebild, deutliche Konturen der Zellgrenzen und Kapillaren (*2*), kräftige Reaktion des peripheren, schwache des zentralen Funktionsfeldes, (*3*) ganz beginnende Störung des Phosphatasebildes mit leichter diffuser Zunahme der Reaktion des Cytoplasmas und Schwund der Zellgrenze. Zunahme und Ausbreitung der Veränderung bei b fast über das ganze Läppchenzentrum (*4*). Bei c voll ausgeprägtes dysenzymatisches Bild des zentralen Funktionsfeldes mit unregelmäßiger, klecksiger Phosphatasereaktion, Schwund der Zellgrenzen und körniger verstärkter Reaktion einzelner Zellen (*5*).

Zur Frage der Fermentstörung im Leberläppchen.

Auch das Zellinnere wird von der Fermentstörung betroffen. Bei Erörterung dieses Punktes möchte ich auch die Frage streifen, ob man Veränderungen wie das Zellödem nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung als toxische Schädigung im eigentlichen Sinne oder als eine Reizung der Zelle zu einer übersteigerten Aktivität und Stoffwechselleistung auffassen soll.

Zunächst wird man eine klare Vorstellung gewinnen müssen, wie unter biologischen Bedingungen toxische Schäden zustande kommen. Keinesfalls handelt es sich um eine so massive Toxinwirkung, daß eine augenblickliche Strukturänderung oder Eiweißausfällung am Ort der Schädigung eintritt. Man kennt solche Vorgänge nur von oberflächlichen Ätzwirkungen. Toxine können auf biologischem Wege auch experimentell an den Ort der Schädigung nicht in so hoher Konzentration herangebracht werden, ohne den augenblicklichen Tod des Gesamtorganismus herbeizuführen. Oder es handelt sich um ganz und gar unphysiologische Bedingungen. Ein treffendes, hierher gehörendes Beispiel scheint mir die Angabe Schuhmachers, daß er nach Injektion von Tetrachlorkohlenstoff in die Pfortader eine Nekrose der Läppchenperipherie erhielt. Hier dürfte es sich um eine direkte giftige Wirkung in dem eben beschriebenen Sinne handeln. Toxische Effekte manifestieren sich unter biologischen Bedingungen

in der Regel nur durch Störung des allgemeinen oder des örtlichen Stoffwechsels. Das bedeutet, wie ich immer wieder betone, Störung des Fermentsystems oder von Fermentketten (14).

Diese Vorstellung liegt greifbar nahe, wenn man bedenkt, daß eine Leberzelle bis zu 10000 verschiedene Enzyme enthält und nach groben Schätzungen zwei Drittel des Gesamteiweißbestandes der Leberzelle auf den Enzymgehalt entfällt (15). Der Fermentbestand wechselt und ist von exogenen und endogenen Faktoren, wie der Ernährung, den Hormonen u. a., abhängig. Krankhafte Veränderungen von Organen gehen mit mehr oder minder charakteristischen Änderungen des Enzymgehaltes einher, wie auch an der Leber bei degenerativen und regenerativen Prozessen nachgewiesen wurde (15). Dabei kann der Physiologe, der sie untersucht, lediglich quantitative Aussagen machen, während sich ihm Änderungen in der Fermentverteilung innerhalb der Zelle und des Zellverbandes, die sicherlich ebenso wichtig sind, entgehen. Das Verschwinden oder Neuentstehen der Fermentwirkung kann heute als das empfindlichste Zeichen für die Intaktheit des Proteinmoleküls gelten (2). Ich glaube, daß man diese Erfahrung der Physiologen sinngemäß auch auf die funktionelle Struktur der Zelle und die Beurteilung ihres Enzymbildes anwenden kann.

Es scheint mir deshalb notwendig, Fragen fermentativen Geschehens bei Betrachtung allgemein-pathologischer Vorgänge nicht bloß am Rande zu erwähnen, sondern in den Mittelpunkt der Erörterung zu stellen. Ich möchte noch einmal auf die Abb. 3 hinweisen, die die Entwicklung der Enzymstörung bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung besser als jede Beschreibung und Erklärung zeigt. Gleichzeitig mit dem Auftreten des Zellödems um die Zentralvene sieht man an einzelnen Zellen den Schwund der Phosphatase in der Zellmembran. Eine zunehmende diffuse Cytoplasmareaktion, die sich nur wenig, aber doch deutlich genug gegen die unbeteiligten Zellen hervorhebt und gelegentlich eine feinkörnige oder netzige Anordnung zeigt (s. Abb. 3b). Das kommt nach einer Stunde im Bereich des zentralen Funktionsfeldes noch besser heraus. Auch einzelne Zellkerne verlieren an Intensität und scharfer Abgrenzung. Nach 4 Stunden ist das normale Fermentbild, das noch in Abb. 3a erscheint, weitgehend gestört. Man könnte fast von einem Fermentchaos sprechen. Klecksige Bezirke intensiver Schwärzung wechseln mit fast negativen, deutliche Zellgrenzen mit völlig verwaschenen. Dazwischen liegen einzelne Zellen, die eine besonders weitgehende Störung durch eine verstärkte körnige Reaktion des ganzen Plasmaleibes anzeigen (s. Abb. 3c, 5).

Es ist ein Zustand erreicht, den ich als Dysenzymie bezeichne (3f). (Den Ausdruck Dysfermentie lehne ich nicht nur aus sprachlichen Gründen ab. Er taucht gelegentlich in der klinischen Medizin auf und wird für Fermentsstörungen des Verdauungstraktes gebraucht. Er sollte in diesem Sinne dort weiter verwandt, aber eindeutig gegen den allgemein-pathologischen Begriff der Dysenzymie abgegrenzt werden.) Diese enzymatischen Störungen werden gleichzeitig mit dem oben beschriebenen Zellödem (Permeabilitätsstörung) und Kapillarverengerung (Durchblutungsstörung) sichtbar.

Was uns im histologischen Bild entgegentritt, kann allerdings nur ein kleiner Ausschnitt des dysenzymatischen Geschehens sein, seine Vielfältigkeit nach den obigen Angaben über den Fermentgehalt der Leberzelle nur erahnt werden. Auch die Nachweismethode und die Art der Darstellung erscheint zunächst grob. Sie ist aber eindringlich und überzeugend und weist darauf hin, daß wir hier am Anfang eines unübersehbaren, auch für den Pathologen wichtigen Forschungsgebietes stehen.

Ich möchte nun keineswegs die Dysenzymie in dem am Beispiel der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung diskutierten Geschehen als das Primäre ansehen, sondern sie gleichberechtigt den obenerwähnten Faktoren der Durchblutungs- und Permeabilitätsstörung an die Seite stellen. Es entspricht meinen Vorstellungen, daß die vorgewiesenen histologischen Bilder der vergifteten Leber diese drei Faktoren gleichzeitig erkennen lassen. Sie bilden in gewissem Sinne eine Wirkungseinheit und machen erst im Zusammenspiel ihrer Kräfte Schädlichkeiten manifest. Ich halte es für müßig, darüber Erwägungen anzustellen, welcher der drei Faktoren primär auftritt und die anderen nach sich zieht. Das wird unter biologischen Verhältnissen nicht zu klären, im Einzelfall wird aber von Bedeutung sein, welcher der drei Faktoren im Vordergrund steht.

Ich versuchte schon früher (3f, 3k, 31), diese Vorstellung gestörter Fermentsysteme auch zur Erklärung von Veränderungen innerhalb der Zellen heranzuziehen und sie im Anschluß an das Zellödem für die Vakuolenbildung in der Leberzelle mitverantwortlich zu machen. Bei Betrachtung der feinsten Bläschen im Zellödem und der daraus sich entwickelnden Vakuole (19) ist unzweifelhaft festzustellen, daß sie durch eine membranartige Verdichtung des Cytoplasmas abgegrenzt sind. Auch an dieser Grenzfläche werden sich aktive Diffusionsvorgänge abspielen, bis ins Cytoplasma fortsetzen und den Wassertransport unter krankhaften Bedingungen durch Enzymstörung in die Vakuole leiten. Pichottka äußert ähnliche Gedanken für die Entstehung derartiger Vakuolen in der Leberzelle und macht eine katastrophale Störung fermentativer Vorgänge verantwortlich, die allerdings nicht aktive Diffusionsänderungen, sondern eine Steigerung des osmotischen Druckes in der Zelle herbeiführen sollen, wodurch also die Stoff- und Wasserverschiebung in der Zelle wieder als ein mechanisch passiver Vorgang gedeutet wird. Wenn Kedrowski (30) angibt, daß durch Blausäurevergiftung (Enzymgift!) die Bildung von Vakuolen in der Leberzelle gehemmt wird, so scheint mir diese Angabe nur eine Bestätigung der vorgetragenen Ansicht zu sein.

Ist nun das Zellödem der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung Ausdruck einer toxischen Schädigung oder einer ins Pathologische gesteigerten Aktivität? Diese Frage liegt nahe. Sie wurde für die Leber von mir an Hand einer Untersuchung der Nebennieren erhoben (3m), wobei es gelang, ohne toxische Schädigung allein durch extreme Reizung der Rindenzellen zur Sekretion einen völligen Zusammenbruch des Organs zu erreichen, der sich in einer hämorrhagischen Infarzierung der Rinde äußerte. Dieses Beispiel wird nicht das einzige sein, das eine überforderte Leistung einer Zelle zu ihrem Absterben führt.

Für die Tetrachlorkohlenstoffvergiftung der Leber könnte eine solche Vorstellung auch gelten, wenn man annimmt, daß allein schon die Entgiftung des herangebrachten Stoffes eine extreme Steigerung der Tätigkeit des Organes bedeutet. Entsprechende Veränderungen der Leberzelle sind dann nicht als Ausdruck einer eigentlichen Giftwirkung, sondern eines krankhaft übersteigerten Stoffumsatzes anzusehen. Die Analogie zur Nebenniere liegt auf der Hand. Der Glykogenschwund, der gleichzeitig mit dem Zellödem vom Zentrum aus nach der Peripherie sichtbar wird, würde die erhöhte Aktivität der Leberzelle unterstreichen, dagegen die zunehmende Eosinophilie des Protoplasmas der beteiligten zentralen Zellen nach Popper für eine Abnahme der Ribonukleinsäure, ein Absinken der Zellfunktion und der Leistungsfähigkeit sprechen. Die gestellte Frage ist also nicht eindeutig zu beantworten. Man wird sie aber diskutieren müssen. Offenbar bestehen zwischen Überfunktion und Zellschädigung fließende Übergänge (16, 33). Anhaltende Zustände von Hypersekretion können über das Zellödem und den Zellkollaps zur Erschöpfung, zu irreversiblen Schäden der Zelle und zu ihrem Untergang führen. Das System der Fermente oder Fermentketten ist dann so gestört, daß Abbauvorgänge immer mehr die Synthese überwiegen und schließlich ganz die Situation beherrschen, proteolytische zelleigene Fermente unter Zutritt von Blutflüssigkeit frei werden und die Zellstruktur zerstören. Damit werden Fragen der Degeneration und Nekrose berührt, die ich mit meiner Betrachtungsweise an anderer Stelle eingehend erörterte (3k). Ich möchte darauf nicht eingehen, sondern auf meine früheren Ausführungen und die ausführliche Stellungnahme Terbrüggens zu diesem Problem hinweisen.

Auch zu den Lebernekrosen möchte ich mich nur in einem Punkt äußern. Kettler vor allem weist darauf hin, daß es eine zentrale Nekrose des Leberläppchens mit der bisher vertretenen Ausschließlichkeit nicht gibt, sondern die Nekrosen vielfach fleckförmig unregelmäßig angeordnet sind, man sie also mit der im Läppchenzentrum angenommenen Hypoxie nicht in Übereinstimmung bringen könne. Er bezweifelt überhaupt einen alleinigen und wesentlichen Einfluß des Sauerstoffmangels und postuliert für die Entstehung der fleckförmigen Nekrosen zu ihrer Erklärung funktionelle Kapillareinheiten innerhalb des Leberläppchens mit besonderer Reaktionsfähigkeit. Meine Betrachtungsweise erlaubt eine andere Erklärung dieser herdförmigen Nekrosen. Wenn ich von den oben geschilderten drei Faktoren ausgehe, die zur Entstehung der Zellveränderungen vom Ödem bis zur Nekrose notwendig sind, dann wird ihr gleichzeitiges Zusammentreffen nicht an jedem Ort des Leberläppchens stattfinden bzw. der Zellschaden dort manifest werden, wo die drei Faktoren zu einer einheitlichen gleichzeitigen Wirkung

kommen. Die Häufigkeit solcher Treffer hängt von der Zahl der Einzelfaktoren ab, der Ort vom Zufall oder von Voraussetzungen, die solche Treffer begünstigen, wie es im Läppchenzentrum zu sein scheint.

Literatur.

1. **Arndt, H. J.**, Virchows Arch. **253**, 254 (1924). — 2. **Bücher, Th.**, Biologie und Wirkung der Fermente, S. 32. Springer, Berlin 1953. — 3. **Eger, W.**, a) Verhandl. Dtsch. Path. Ges. **30**, 307 (1937); b) u. **Klärner, Ch.**, Virchows Arch. **315**, 135 (1948); c) Die Medizinische (im Erscheinen); d) u. **Ottensmeier, H.**, Virchows Arch. **322**, 175 (1952); e) Virchows Arch. **312**, 270 (1944); f) Virchows Arch. **315**, 147 (1948); g) u. **Zündorf, O.**, Med. Mschr. **1953**, 420; h) u. **Geller, H. Ch.**, Virchows Arch. **322**, 645 (1952); i) u. **Geller, H. Chr.**, Arch. exper. Path. **218**, 222 (1953); k) Ärztl. Forschg **1950**, 349; l) Frankf. Z. Path. **62**, 551 (1951); m) u. **Gottesleben, W.**, u. **Tietjen, M.**, Virchows Arch. **324**, 173 (1953). — 4. **Eppinger, H.**, Die seröse Entzündung. Wien 1935. — 5. **Feyrter, F.**, Diskussionsbemerkungen zum Vortrag Girgensohn. Verhandl. Dtsch. Path. Ges. **36**, 428 (1953). — 6. **Forsgen, E.**, Klin. Wschr. **1929**, 1110. — 7. **Himsworth H. P.**, The liver and its diseases. Cambridge, Maas., Havard Univ. Press 1947. — 8. **Holmgren, H.**, Z. mikrosk.-anat. Forschg **24**, 632 (1931). — 9. **Holmqnist, H. G.**, Z. mikrosk.-anat. Forschg **25**, **30** (1931). — 10. **Hofmeister, F.**, Sammlung der von der Nothnagelstiftung veranstalteten Vorträge. 1. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien 1913. — 11. **Kettler, L. H.**, Virchows Arch. **316**, 525 (1949); Verhandl. Dtsch. Path. Ges. **1949**, 74. — 12. **Klestadt, W.**, Erg. Path. **15**, II, 349 (1911). — 13. **Klein, H.**, **Widmer, H.**, u. **Grossmann, L.**, Zbl. Path. 88, 295 (1952). — 14. **Kühnau J.** Biologie und Wirkung der Fermente, S. 115. Springer, Berlin 1953. — 15. **Lang, K.**, Biologie und Wirkung der Fermente, S. 1. Springer, Berlin 1953. — 16. **Letterer, E.**, Allgemeine Pathologie des Stoffwechsels. Dietrichs Verlagsbuchhandlung, Wiesbaden 1947. — 17. **Löffler, H.**, u. **Nordmann, M.**, Virchows Arch. **257**, 119 (1925). — 18. **v. Meyenburg, H.**, Schweiz. med. Wschr. **1924**, 1121. — 19. **Pichottka, J.**, Beitr. Path. Anat. **107**, 117 (1942). — 20. **Pfuhl, W.**, v. Möllendorfs Handb. d. mikrosk. Anat. d. Menschen **V**/2, 233 (1932). — 21. **Popper, H.**, u. **Wallach, H.**, Arch. Path. **49**, 33 (1950); **51**, 409 (1951). — 22. **Remy, R.**, u. **Terbrüggen, A.**, Z. ges. inn. Med. **1950**, 645. — 23. **Rössle, R.**, Zbl. Path. **83**, 51 (1944). — 24. **Sachs, H. W.**, Virchows Arch. **307**, 253 (1940). — 25. **Schiller, E.**, Z. mikrosk.-anat. Forschg **51** 309 (1942). — 26. **Schuhmacher H. H.**, Verhandl. Dtsch. Path. Ges. Marburg 1953. — 27. **Siegmund, H.**, Verhandl. Dtsch. Ges. Verdgskrkh., Sonderband 1952, S. 31. — 28. **Soskin, S.**, u. **Levin, R.**, Carbohydr. Metabol. Chikago 1946. — 29. **Stowell u. Lee**, Arch. Path. **50**, 519 (1950). — 30. **Terbrüggen, A.**, Verhandl. Dtsch. Path. Ges. **1949**, 37; Ärztl. Forschg **1950**, 517. — 31. **Wohlgemuth, H.**, u. **Fukushi, W.**, Virchows Arch. **218**, 249 (1914). — 32. **Zeiger, K.**, Verhandl. Dtsch. Ges. Verdgskrkh., Sonderband 1952, S. 22. — 33. **Zischka, W.**, Beitr. Path. Anat. **112**, 321 (1952).

(Aus der Kinderklinik [Chefarzt Prof. Dr. Otto Bossert] und dem Pathologischen Institut [Chefarzt Prof. Dr. Walter Müller] der Städtischen Krankenanstalten Essen.)

Beobachtungen bei interstitieller Pneumonie im Säuglingsalter.

Von **E. Fasske, H. König, W. Plettenberg** und **H.-U. Sauerbrei.**

Mit 11 Abbildungen im Text.

I.

Die interstitielle Pneumonie (i. P.) der Frühgeburten und Schwachgeborenen bzw. im Verlaufe des ersten Trimenon dystroph gewordenen Säuglinge stellt eine Erkrankung dar, die seit etwa 15 Jahren in zunehmendem Maße Kinderärzte, Pathologen und Bakteriologen beschäftigt. Trotz intensiver Suche nach dem auslösenden Agens ist die Ätiologie dieser Krankheit bisher noch in Dunkel gehüllt. Auch an Therapieversuchen der verschiedensten Art hat es nicht gefehlt, doch drückt sich gerade in der Vielzahl der bisher angegebenen Methoden die bedauerliche Tatsache aus, daß wir hier keineswegs auf festem Boden stehen. Zweck des klinischen Teiles dieser Mitteilung ist es, in bezug auf die Ätiologie, Pathogenese und Therapie einzelne, zur Zeit besonders aktuelle Punkte herauszugreifen und diese kritisch zu beleuchten.

Auf die Schilderung des klinischen Bildes, das von (Nitschke) 1940 erstmals in klassischer Form dargestellt wurde, soll hier verzichtet werden. Es wird als bekannt vorausgesetzt. Eine Häufung von Fällen in dem Zeitraum von Juni bis September 1953 gab uns



an der von dieser Krankheit in den letzten 8 Jahren völlig verschonten Essener Kinderklinik Gelegenheit, die von Nitschke beschriebenen Symptome bei 33 Säuglingen zu beobachten.

Bezüglich der Ätiologie und Pathogenese werden zur Zeit hauptsächlich folgende Möglichkeiten diskutiert (s. auch Leiber, Weisse):

1. Die i. P. ist eine Primitivreaktion eines unreifen Organismus (Ammich, Hamperl, Wiskott, Brieger u. a.). Es ist jedoch schwer erklärlich, warum die Krankheit dann nicht schon in den ersten Lebenstagen, sondern erst nach einer so langen Inkubationszeit beginnt.

2. Es handelt sich bei der i. P. um einen Pflegeschaden im Sinne des Hospitalismus (Fanconi, Freudenberg u. a.). Mit dieser Auffassung lassen sich u. E. jedoch schlecht die regionär so verschiedene Häufung und das Auftreten der Krankheit innerhalb von Infektionsketten erklären, die eher einen infektiösen Charakter der Frühgeburtenpneumonie nahelegen.

3. Besonders von Feyrter wird die i. P. als „pulmonales Plasmozytom" gedeutet. Es sind u. W. bisher jedoch keine atypischen Eiweißkörper bei der i. P. gefunden worden (Röpke). Auch fehlen starke Erhöhungen der BKS und Eiweißausscheidungen im Urin.

4. Die Virusätiologie der i. P. kann nach Weisse angeblich als gesichert gelten. Hiergegen erhebt jedoch Hallauer nachdrücklich Einspruch und betont demgegenüber, daß die Virusätiologie der i. P. zur Zeit keineswegs bewiesen ist und weitere Untersuchungen unbedingt erforderlich sind. Weisse konnte den Nachweis der menschlichen Provenienz des im Tierversuch ermittelten Virus nicht erbringen.

5. Nach Leiber entsteht die i. P. auf dem Boden einer hormonellen Unreife. Der Autor zog, ausgehend von den physiologischen Östrogenwirkungen beim reifen Neugeborenen (Schwangerschaftsreaktionen), Vergleiche mit der hormonellen Situation der Frühgeburt und versuchte, therapeutisch durch Gaben von Cyren B bei Fällen von interstitieller Frühgeburtenpneumonie die Wirkung der Schwangerschaftshormone nachträglich zur reproduzieren.

6. 1952 fanden Giese einerseits und Vanek und Jirovec andererseits gleichzeitig Gebilde, die von Giese als Pilze, von den letzteren Autoren als Protozoen angesehen wurden. Giese spricht demzufolge von einer Blastomykose, während Vanek und Jirovec die i. P. als eine Pneumozystose, hervorgerufen durch Pneumocystis Carinii, auffassen. Versuche der Genannten mit protozooziden Mitteln ergaben jedoch keine eindeutigen Erfolge.

7. Bereits von Brieger u. a. vermutet und neuerdings von Gleiss, Nitsch und der Tübinger Kinderklinik diskutiert wird die Frage einer Vitamin-D-Schädigung in der Pathogenese der i. P. Wir kommen hierauf noch zurück.

Die im Sommer 1953 auf der Frühgeburtenstation unserer Klinik aufgetretene Häufung von 33 Fällen von i. P. gab uns Gelegenheit, zu einigen schwebenden Fragen Stellung zu nehmen.

Wie bereits erwähnt, zeigten alle Kinder das typische klinische Bild. Von den 33 erkrankten Säuglingen hatten 26 ein Geburtsgewicht unter 2500 g, die restlichen sieben ein Geburtsgewicht über 2500 g. Es erkrankten 16 Knaben und 17 Mädchen. Von diesen starben 11 Mädchen und vier Knaben. Das Durchschnittsalter zu Beginn der Erkrankung betrug 8 Wochen. Das jüngste Kind war 18 Tage (Exitus), das älteste 13 Wochen. Die häufigsten Todesfälle (7) ereigneten sich in der Gewichtsklasse mit einem Geburtsgewicht von 1500 bis 2000 g (14 Kinder).

Die Infektion wurde eingeschleppt, als eine 8 Wochen alte, offenbar „inkubierte" Frühgeburt aus einer auswärtigen Frauenklinik auf die Frühgeburtenstation der Kinderklinik verlegt wurde. Dieses Kind erkrankte kurz darauf an einer i. P., wodurch sämtliche Säuglinge der Frühgeburtenstation exponiert wurden. Aus dem Neugeborenensaal der auswärtigen Frauenklinik kamen in der Folgezeit noch 11 Kinder, von denen fünf starben. Von den exponierten Frühgeburten der Kinderklinik erkrankten insgesamt 24 Kinder. Hiervon starben acht. Aus einem der Kinderklinik angeschlossenen Säuglingsheim wurden drei Kinder eingewiesen, von denen zwei Kinder ad exitum kamen. Unter den Erkrankten befanden sich zweimal Zwillinge; von einem Zwillingspaar starb ein Kind. Dieses Kind, wie auch sein Geschwister, hatten beide eine Rippenfraktur in der Gegend der Loserschen Umbauzonen (s. Abb. 3). In einem Falle trat ein Spontanpneumothorax auf, wie er auch in der Literatur nicht selten beschrieben wird (Abb. 1).

Die folgenden Röntgenbilder sollen einige typische Beispiele der von uns beobachteten Fälle von i. P. demonstrieren:

Physikalisch war über den Lungen nur ein geringer Befund zu erheben, wie er auch von den früheren Berichterstattern der Krankheit als typisch dargestellt wird. Die Atem-

frequenz wurde dreistündlich gemessen und lag durchschnittlich bei 100—120 pro Minute. Bei einem Kind wurden maximal 170 Atemzüge in der Minute gezählt.

Therapeutisch wurden bei allen Kindern folgende allgemeinen Maßnahmen durchgeführt: Freiluft, Hochlagern, Brustwickel, Sauerstoffbeatmung. Auf eine dauernde intensive O_2-Therapie wurde besonderer Wert gelegt, da ohne Sauerstoff sofort stärkste Atemnot mit Cyanose auftrat.

Medikamentös gaben wir nach dem Vorschlag von Joppich zunächst Chloromyzetin. J. berichtete 1952 auf der Schweizer Pädiatertagung über gute Erfolge bei einer Dosierung von 100 mg/kg und darüber. Unsere Dosis wählten wir ebenfalls zwischen 100—200 mg/kg, wobei meistens mehr als 150 mg/kg gegeben wurden. Insgesamt erhielten 14 Kinder Chloromyzetin, davon fünf Chloromyzetin allein und acht in Kombination mit Terramyzin oder Aureomyzin. Von diesen 14 Patienten sind neun gestorben, so daß wir Chloromyzetin auch in der von Joppich angegebenen Dosierung — selbst bei Kombination mit anderen Antibiotizis — als unwirksam ansehen müssen. Auch bei keinem der überlebenden Kinder war ein sicherer Einfluß auf das Krankheitsgeschehen festzustellen.

Terramyzin wurde in einer Dosierung von 40—60 mg/kg bei 26 Kindern angewandt. 17 davon erhielten nur Terramyzin, die übrigen neun in Kombination mit Aureomyzin und Chloromyzetin. Von den 26 Säuglingen sind neun gestorben, was einer Mortalität von 34,6% gleichkommt (etwa entsprechend den Durchschnittswerten in der Literatur), so daß ein eindeutiger Einfluß der Terramyzinbehandlung auf die Prognose der i. P. ebenfalls abgelehnt werden muß.

Acht Kinder wurden zusätzlich mit Terramyzin-Aerosol behandelt. Wir gaben den Spray zweimal täglich 10 Minuten. Vier von den acht Säuglingen kamen ad exitum. Von den vier Überlebenden hatte der Spray nach Aussage der Schwestern




Abb. 1. V. B. 4. August 1953. Geburtsgewicht 1750 g.

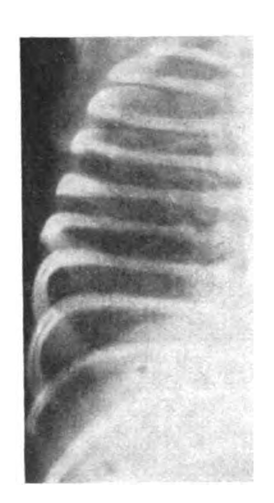
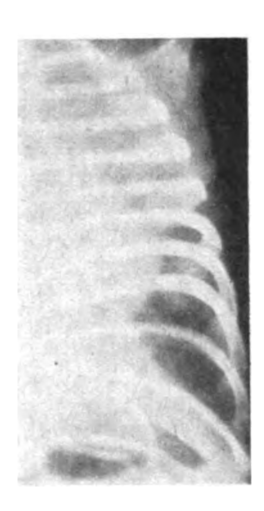



Abb. 2. S. K. 14. August 1953. Geburtsgewicht 1550 g.

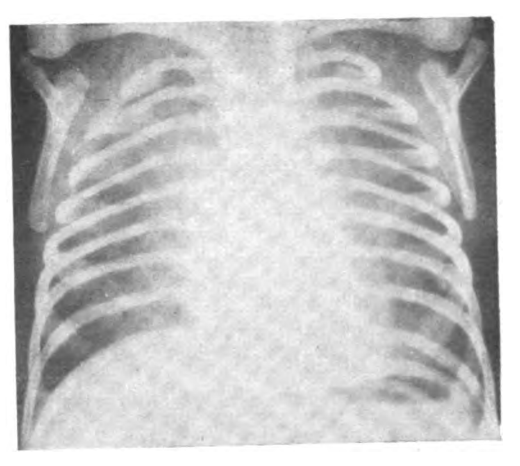


Abb. 3. A. M. 4. August 1953. Geburtsgewicht 1960 g. Fraktur siebente Rippe links.

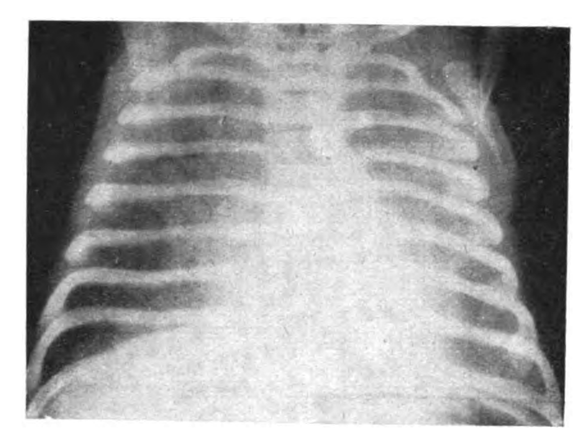


Abb. 4. W. P. 11. September 1953. Geburtsgewicht 3500 g.

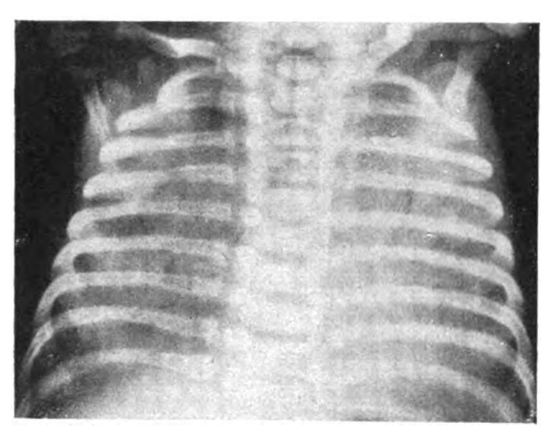


Abb. 5. W. W. 31. August 1953. Geburtsgewicht 2100 g.

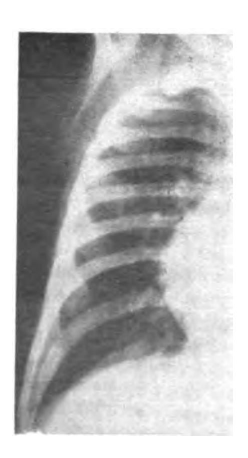




Abb. 6. Rö.-A. G. K. Lunge nach 1065 mg Vitamin D_2.

bei drei Kindern eine günstige Wirkung in bezug auf besseres Aussehen, bessere Nahrungsaufnahme und bei einem Patienten auch Senkung der Atemfrequenz zur Folge. Kritisch muß man jedoch auch hier sagen, daß von einem eindeutigen Erfolg nicht die Rede sein kann.

Von der Vorstellung ausgehend, daß es sich bei der i. P. um eine Blastomykose (Giese) handelt, haben wir nach fungiziden Mitteln gesucht. Das in der Schweiz bei Lungenmykosen angewandte Paraben (Wegmann) stand uns leider nicht zur Verfügung. Nach einem Vorschlag der Marburger Kinderklinik (Maneke, persönliche Mitteilung) versuchten wir bei einigen Kindern Novex-Aerosol, setzten das Mittel jedoch wegen einer schleimhautreizenden Wirkung bald wieder ab. Zur Zeit laufen Versuche mit Tyrozid, einem Mittel, dem auch antimykotische Wirkungen zugesprochen werden.

Protozoozide Mittel haben wir bisher nicht angewandt, da uns die bisherigen Mitteilungen (Linneweh, Vanek und Jirovec) nicht ermutigend erschienen. Benutzt wurden von den Autoren Atebrin, Arsaphen-Chinin und Atebrin-Emetin.

Hess berichtete 1952 über Versuche mit ACTH. Wir haben zwei desolate Fälle mit 2 × 10 mg Cortiphyson täglich behandelt, ohne einen Einfluß gesehen zu haben. Beide Kinder starben.

Weiterhin unterzogen wir die von Leiber angegebene Behandlungsmethode mit Cyren B einer Nachprüfung. 28 Kinder erhielten Cyren B therapeutisch, weitere vier Säuglinge, die exponiert gewesen waren, prophylaktisch in der von Leiber angegebenen Dosierung. Entsprechend den Vorstellungen Leibers hätte sich der Wert der Cyrenbehandlung in erster Linie bei prophylaktischer Anwendung ergeben müssen. Die vier sicher exponierten Säuglinge erkrankten trotz Cyren-Prophylaxe. Die Dauer der Medikation vor Ausbruch der ersten Krankheitssymptome betrug 9–12 Tage. Eins von den vier Kindern kam ad exitum. Da eine krankheitsverhütende Wirkung dem Cyren B offenbar nicht zukommt,

blieb zu prüfen, ob bei therapeutischer Anwendung ein Erfolg erzielt werden konnte. Von den 28 so behandelten Säuglingen starben jedoch 12, so daß uns auch der therapeutische Effekt nicht erwiesen erscheint und die Senkung der Sterblichkeit in Leibers Krankengut von 58 auf 4,3% u. E. andere Gründe haben muß.

Wir griffen auch die (nach Freudenberg und Tobler) zuerst von Martin geäußerte Idee eines Zusammenhanges zwischen i. P. und dem Schwund vor der Geburt übertragener Antikörper auf und gaben 19 Kindern γ-Globulin in einer Dosierung von 0,4 ccm/kg. Nur ein Säugling erhielt γ-Globulin prophylaktisch und erkrankte 25 Tage später an einer schweren i. P. Bei den anderen 18 Kindern, von denen fünf starben, war kein eindeutiger Einfluß auf das Krankheitsbild zu erkennen.

Von der Vorstellung ausgehend, das Lungenödem durch das Permeabilitätsvitamin P (Rutin) zu verhindern, gaben wir acht Säuglingen Rutinion (dreimal eine halbe Tablette täglich); zwei starben, sechs erkrankten und leben. Von diesen sechs erhielten zwei Kinder das Medikament bereits prophylaktisch 14—26 Tage vor Ausbruch der i. P., d. h. sie erkrankten trotz der Rutinprophylaxe.

Sechs Säuglinge behandelten wir mit Vitamin A, um der Infektion mit den Pilzen oder dem „Oberflächenparasiten" Pneumocystis Carinii (Pliess) durch ein Epithelschutzvitamin das Angehen zu erschweren. Wir benutzten dazu Vogan A (neu) und gaben jedem Säugling 1 ccm (= 300000 E). Zwei Kinder erhielten das Mittel erst kurz vor dem Exitus, so daß mit einer Wirkung nicht gerechnet werden konnte. Vier andere überlebten, ohne daß ein sicherer Einfluß zu sehen gewesen wäre. Ob eine prophylaktische Wirkung möglich ist, konnten wir nicht entscheiden, möchten aber doch zu weiteren Untersuchungen anregen. Auch die von Petersen empfohlene Behandlung mit Vitamin K_5 (Kavitrat) zeigte bei sechs in letzter Zeit beobachteten Frühgeburten keine Wirkung.

Bei der Frage nach der Ätiologie der i. P. im Sinne einer Blastomykose versuchten wir zu klären, ob eine vor dem Auftreten der Krankheit durchgeführte antibiotische Therapie von Bedeutung sei. Es stellte sich heraus, daß 16 Kinder vorher Antibiotica erhalten hatten, Sieben davon sind gestorben. Insgesamt wurden 12mal Terramyzin, dreimal Aureomyzin, dreimal Chloromyzetin und achtmal Penizillin gegeben. 17 Kinder erhielten vor Beginn der i. P. keine Antibiotica. Hiervon starben acht. Wir glauben deshalb nicht, daß die Verordnung von Antibiotizis für das Auftreten von i. P. verantwortlich zu machen ist.

Die von Gleiss u. a. diskutierte Bedeutung des Vitamin D_3 für die Pathogenese der i. P. halten wir auf Grund eigener Erfahrungen für nicht wahrscheinlich. Gleiss deutete an, daß beim Zustandekommen der milchglasartigen Trübung der Lungen Verkalkungsprozesse durch Vigantolüberdosierung eine Rolle spielen könnten. Hierfür macht er besonders die Umstellung von Vitamin D_2 auf das stärker wirkende D_3-Präparat verantwortlich, wovon den Frühgeburten ohne Berücksichtigung des Gewichtes bis zu 40 mg gegeben wurde. Zur Klärung dieser Frage haben wir unser Frühgeburtenmaterial gesichtet. Die Umstellung von D_2 auf D_3 erfolgte im November 1952. Bis zum Auftreten der ersten i. P. an unserer Klinik erhielten insgesamt 85 Frühgeburten D_3.

Geburtsgewicht		10 mg D_2	20 mg D_3
1000—1500 g	Anzahl der Fälle	5	13
1500—2000 g	„ „ „	19	24
2000—2500 g	„ „ „	17	7
		41	44

Wie die Aufstellung zeigt, erhielten 41 Kinder 10 mg Vitamin D_3 bis zur Entlassung aus der Klinik. 44 Frühgeburten erhielten 20 mg im Verlaufe des ersten Trimenon. Keines der Kinder erkrankte an einer i. P. Im Juni 1953 traten dann bei gleicher Dosierung plötzlich Fälle von i. P. auf der Station auf. Von den 33 an i. P. erkrankten Säuglingen hatten acht bis zum Beginn der ersten Symptome überhaupt nie Vigantol erhalten. Therapeutisch wurde D_3 bei drei Fällen von i. P. gegeben. Alle drei Kinder sind genesen! Einem dystrophen Säugling von 2490 g mit Meningomyelocele, Klumpfüßen, Schließmuskellähmung und Hydrozephalus wurden im Verlaufe eines Jahres 71 Vigantolstöße zu 15 mg Vitamin D_2 gegeben. Die Röntgenaufnahme der Lungen zeigt nach Abschluß dieser Medikation nicht die Spur einer Verkalkung innerhalb der Lungen (Abb. 6).

Der Ca-Gehalt im Serum hatte bei diesem Kind bei mehrfachen Kontrollen folgende Werte:

Nach 270 mg Vitamin D_2 (pro Woche 2 × 15 mg)		14,25 mg% Ca
Nach 375 mg Vitamin D_2		10,18 mg% Ca
	Rest-N	33,04 mg%
Nach 450 mg Vitamin D_2		11,9 mg% Ca
Nach 900 mg Vitamin D_2		15,67 mg% Ca
	Rest-N	48,72 mg%
Nach 1065 mg Vitamin D_2		11,99 mg% Ca

Angeregt durch die Mitteilung von Gleiss führten wir im Sommer 1953 bei unseren Frühgeburten mit und ohne i. P. Kalziumbestimmungen im Serum und Sulkowitchproben im Urin nach Gaben von Vitamin D_3 durch (s. Tab. I).

Tabelle I.

Name	Gewicht g	10 mg Vit. D_3	Gewicht g	10 mg Vit. D_3	Kalzium im Serum	Sulkowitch
J. P.	2020	31. 7. 1953	2850	5. 9. 1953	9,41 mg%	starke Trübung
W. P.	3460	2. 7. 1953	3633	9. 9. 1953	11,19 mg% am 17. 9. 1953	—
P. H.	1940	14. 8. 1953	2500	19. 9. 1953	9,96 mg% am 15. 9. 1953	∅
W. D. P.	2070	24. 8. 1953	—	—	9,49 mg% am 15. 9. 1953	∅
D. F.	2140	22. 8. 1953	—	—	10,15 mg% am 15. 9. 1953	Hauch
U. U.	2520	14. 9. 1953	—	—	9,49 mg% am 16. 9. 1953	Hauch
R. M.	1910	12. 9. 1953	—	—	9,87 mg% am 15. 9. 1953	Hauch
R. P.	1910	31. 7. 1953	—	—	10,15 mg% am 18. 9. 1953	
U. S.	1710	1. 9. 1953	—	—	9,41 mg% am 25. 9. 1953	Hauch
A. K.	2010	4. 9. 1953	—	—	—	Hauch
R. B.	2650	13. 8. 1953	—	—	—	Hauch
O. K.	1530	14. 9. 1953	—	—	—	Hauch

Von unseren 33 erkrankten Säuglingen hatten, wie gesagt, acht prophylaktisch kein Vigantol vor Beginn der i. P. erhalten. Von diesen acht sind fünf gestorben. Die übrigen 25 erhielten 10—20 mg Vitamin D_3. Hiervon kamen 10 ad exitum. Sechs davon hatten 10 mg erhalten, die restlichen vier je 20 mg. Von den 15 Überlebenden bekamen 11 Fälle 10 mg und vier Fälle 20 mg. In zwei Fällen war hierbei der Vigantolstoß therapeutisch erst bei Ausbruch der Erkrankung gegeben worden. Von den drei Genesenen ohne prophylaktische Vigantolgaben erhielt ein Säugling einen therapeutischen Vitamin D_3-Stoß.

Auf Grund unserer Untersuchungen halten wir einen Zusammenhang zwischen i. P. und Vitamin-D_3-Gaben in der bei uns gebräuchlichen Dosierung für nicht erwiesen. Wir stimmen jedoch mit Gleiss darin überein, daß eine Gesamtdosis von 40 mg Vitamin D_3 bei einer stark untergewichtigen Frühgeburt zu den Zeichen der Vigantolvergiftung führen kann und halten wie G. eine Reduzierung dieser Dosis für erforderlich. Kleinherdförmige Verkalkungen in der Lunge von Säuglingen mit i. P. werden als gewebliche Reaktion auf die Infektion mit Pneumocystis Carinii gedeutet (Pliess).

Abschließend sei erwähnt, daß wir auch der Frage nach dem auslösenden Agens nachgegangen sind und versucht haben, den Erreger nachzuweisen. Es ist uns dies einmal gelungen im Lungen-Tupfpräparat. Orientierende Versuche, den Nachweis im Magensaft, im Trachealschleim und im Liquor zu führen, sind bisher fehlgeschlagen.

Über den pathologisch-anatomischen Nachweis des Erregers wird im Abschnitt II berichtet. Auffallend waren bei mehreren Kindern Liquor-Pleozytosen, die unseres Wissens bei i. P. noch nicht beobachtet wurden. Insgesamt wurde bei 21 Kindern eine Lumbal-

punktion durchgeführt. Zellvermehrungen fanden sich bei neun Kindern ohne Zeichen einer Vigantolvergiftung (s. Tab. II).

Tabelle II.

Name	Geburts-gewicht	Zellzahl	Ausgang
A. F.	2100 g	23/3	gestorben
E. N.	1250 „	23/3	gestorben
R. W.	1700 „	129/3	gestorben
G. R.	3400 „	149/3	gestorben
D. W.	2320 „	15/3	lebt
L. W.	2000 „	17/3	lebt
K. N.	1500 „	42/3	lebt
W. W.	2100 „	300/3	lebt
P. J.	1500 „	16/3	lebt

Diese Befunde scheinen uns nicht unwichtig zu sein. Einerseits könnte man die Pleozytosen im Sinne der Virusätiologie verwerten, andererseits erinnern sie an eine meningoenzephalitische Reaktion, wie wir sie von einer anderen Protozoenerkrankung, der Toxoplasmose kennen. Wie erwähnt, wurde bisher nur ein Liquor mit negativem Befund auf Pneumozysten untersucht. Die Sammlung weiterer Befunde möchten wir hiermit anregen.

Zusammenfassend müssen wir resignierend feststellen, daß unsere therapeutischen Bemühungen bisher praktisch ohne Erfolg gewesen sind.

II.

Von den 15 in der hiesigen Kinderklinik an i. P. verstorbenen Kindern kamen im Pathologischen Institut 14 zur Obduktion. Es sei den pathologisch-anatomischen Bemerkungen dieser Mitteilung vorausgeschickt, daß schon bei dem ersten, aus einer benachbarten Frauenklinik in die hiesige Kinderklinik eingeschleppten Fall von i. P. im histologischen Schnitt mit Sicherheit Gebilde nachgewiesen wurden, die von verschiedenen Autoren als Pneumocystis Carinii beschrieben werden. Bei allen 14 Fällen konnte die klinische Diagnose i. P. histologisch bestätigt werden, in 11 Fällen wurden Pneumozysten gefunden, in einem Fall war der Nachweis von Erregern im Schnitt fraglich, in zwei Fällen konnte die Ursache der i. P. histologisch überhaupt nicht geklärt werden (Tab. III).

Tabelle III.

Lfd. Nr.	Alter	Geb. Gew. in Gramm	Klin. erf. Kr. Dauer	Pneumozystis Nachweis
1	6 Wochen	3400	4 Tage	+
2	3 Wochen	1700	10 Tage	kein Befund
3	9 Wochen	3800	4 Tage	++
4	14 Wochen	3500	nicht best.	+++
5	12 Wochen	1250	10 Tage	++
6	12 Wochen	3000	5 Tage	++
7	10 Wochen	1550	6 Tage	++
8	12 Wochen	1500	3 Tage	++
9	12 Wochen	1920	7 Tage	+++
10	14 Wochen	2100	15 Tage	++
11	3 Wochen	2900	5 Tage	Kokken
12	12 Wochen	1600	5 Tage	+++
13	14 Wochen	1750	7 Tage	++
14	8 Wochen	1700	7 Tage	kein Befund

Im Schrifttum wird der Frage, ob Pneumocystis Carinii als einer der Erreger der i. P. bei Frühgeburten und Schwachgeborenen angesprochen werden muß, wachsende Aufmerksamkeit geschenkt. Seit Vanek und Jirovec (1952) bei 16 Fällen besonderer Pneumonie

bei etwa 3 Monate alten Kindern ein Protozoon nachweisen konnten, das sie als Pneumocystis Carinii identifizierten, haben sich inzwischen weitere Autoren dieser Ansicht angeschlossen. Es sei auf die Befunde von Hamperl und Herzberg sowie auf die neueste Mitteilung von Pliess verwiesen. Letzterem gelang bei 22 Fällen interstitieller plasmazellulärer Säuglingspneumonie der Nachweis der gleichen Gebilde, die Vanek und Jirovec beschrieben haben. Giese kam bei 30 untersuchten Fällen von i. P. zu gleichen Befunden, deutete die Gebilde jedoch als Pilze und schlug die Bezeichnung Blastomyces pneumoniae infantum vor. Dagegen sehen wir mit Pliess keine Veranlassung am Vorhandensein von Pneumocystis Carinii zu zweifeln, solange die Hefenatur der Gebilde durch Züchtung nicht bewiesen ist.

Wenn wir im nachfolgenden das pathologisch-anatomische Bild dieser eigenartigen interstitiellen Pneumonie sowie das färberische Verhalten der Protozoen als Ganzes beschreiben, so geschieht es, weil alle 11 eingehends untersuchten Pneumocystis Carinii-positiven Fälle auffällig übereinstimmende Befunde zeigen.

Das makroskopische Bild der befallenen Lungen gleicht weitgehendst den Befunden, die seit den Untersuchungen Benneckes an i. P. zahlreiche Autoren beschrieben haben (Bennecke, Ammich, Hamperl, Terbrüggen, Asserroth, Gloggengiesser u. a.).

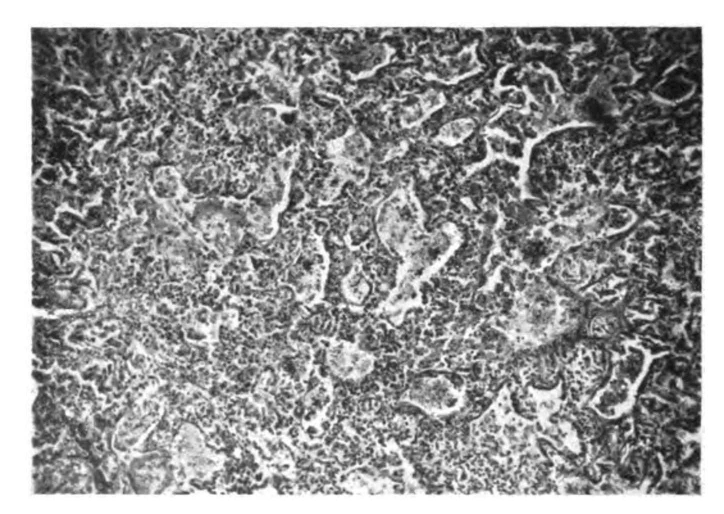


Abb. 7. Interstitielle Pneumonie. In den Alveolen neben desquam. Zellen Pneumocystis Carinii. Weigertsche Fibrinfärbung. Vergr. 60mal.

Bei allen diesen Obduktionen fand sich eine Verdichtung aller Lungenlappen, wobei lediglich die geblähten Vorderrandpartien der Oberlappen beiderseits frei erschienen. Eine pleurale Mitbeteiligung war in keinem der Fälle bemerkenswert. Bei einer Beobachtung lag das typische Bild eines interstitiellen Lungenemphysesm mit teilweisem Übergreifen auf das Mittelfell vor. Auf dem Schnitt erschien das Lungengewebe von einer graurötlichen, zum Teil etwas glasigen Beschaffenheit. Die Septen erschienen verbreitert, es ließ sich etwas rötlichtrübe Flüssigkeit abpressen. Die Lymphknoten im Bereiche der Lungenhili waren nur leicht vergrößert.

Von den übrigen Organbefunden scheinen uns lediglich die Beobachtungen am Herzen bemerkenswert. Bei sieben der genannten Obduktionen war das Vorliegen einer Rechtsdilatation des Herzens auffällig. Bei den vier verstorbenen Kindern, bei denen klinisch eine Liquor-Pleocytose beobachtet werden konnte, mußte in zwei Fällen aus äußeren Gründen auf die Sektion der Schädelhöhle verzichtet werden. Makroskopisch war lediglich eine Blutfülle der Gefäße bemerkenswert. Bezüglich der feingeweblichen Untersuchung des Gehirns und der Meninx sei weiter unten eine Bemerkung gestattet.

Die feingewebliche Untersuchung erstreckte sich in der Hauptsache auf die Lungen. Das formalinfixierte Material wurde sowohl gefrier-, als auch paraffingeschnitten. Färbetechnisch

kamen folgende Methoden zur Anwendung: Hämatoxylin — Eosin, Hämatoxylin — Scharlachrot, Pikro-Fuchsin nach van Gieson, Elastica, Gram, Giemsa, Unna-Pappenheim, Fibrin nach Weigert, Azan. Des weiteren wurde die Nuklearreaktion nach Feulgen sowie eine Silberimprägnation nach Gömöri an den Schnitten vorgenommen.

Aus sämtlichen Lungen gelangten zahlreiche Abschnitte zur mikroskopischen Untersuchung. Schon bei Lupenbetrachtung ist eine teilweise recht weitgehende Verbreiterung der Septen auffällig. Der Zellgehalt der Interstitien erscheint deutlich vermehrt. In den Alveolen finden sich teils wolkige, teils körnig erscheinende Massen, denen hier und da zellige Bestandteile beigemischt sind (s. Abb. 7). Bei diesen Veränderungen bietet sich sowohl das Bild einer kleinherdförmigen Anordnung, gelegentlich läßt sich aber auch ein Konfluieren dieser Herde deutlich beobachten.

Bei stärkerer Vergrößerung erweisen sich die Septen als stark zellig infiltriert. Dabei steht nun nicht nur eine Vermehrung von Plasmazellen im Vordergrund, sondern daneben kann eine deutliche Zunahme histiozytärer Elemente nicht übersehen werden. Leukozytäre Elemente treten fast völlig zurück. Wir dürfen hier darauf hinweisen — und diese Beobachtungen konnten bereits Boemke und Piroth sowie Pliess machen —, daß in nahezu der Hälfte der Fälle die Vermehrung von Histiozyten gegenüber der von Plasma-

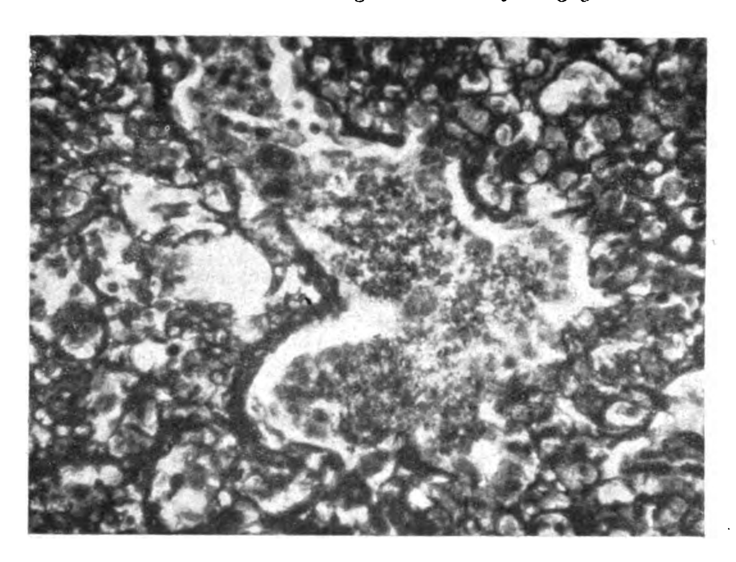


Abb. 8. Interstitielle Pneumonie. Gitterfaservermehrung im Interstitium und in der Umgebung der Alveolen. Gömöri-Silberimprägnation. Vergr. 240 mal.

zellen so deutlich überwiegt, daß von einer Retikulose gesprochen werden kann. In Präparaten, die nach der von Gömöri (1937) angegebenen Methode silberimprägniert wurden ist eine Vermehrung von Gitterfasern im Interstitium recht deutlich. Wenngleich solche Befunde bei Silberimprägnation mit notwendiger Zurückhaltung erhoben werden müssen, da der Eindruck einer Faservermehrung auch von äußeren Umständen, wie Schnittdicke und Imprägnationsintensität hervorgerufen werden kann, so zeigt doch gerade die unmittelbare Faserumgrenzung der Alveolen eine sonst nicht festzustellende Derbheit. Dabei lassen sich ohne weiteres mehrere Zirkulärfasern unterscheiden, die sich zu einer kabelartigen Grenzfaser zusammenlegen. Stellenweise drängt sich der Eindruck auf, als ob diese Faserbündel einer beginnenden Kollagenisierung unterliegen, was sich in Gömöripräparaten durch zunehmende Braunfärbung gegenüber den schwarzgetönten Gitterfasern bemerkbar macht (Abb. 8).

Bei stärkerer, insbesondere auf die Alveolen und ihren Inhalt gezielter Vergrößerung sind nun bei den verschiedensten Färbemethoden mehrere, im allgemeinen übereinstimmende Befunde zu erheben. Die Scharlachrot-Färbung bringt in allen Fällen verfettete Alveolarepithelien in der Lichtung der Alveolen zu Gesicht. Besonders in zwei Fällen, in

geringerem Maße, allerdings weniger eindrucksvoll, auch an den übrigen mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten, sind bandartige Alveolarauskleidungen, wie sie auch von Ammich, Roulet, Pliess, Weber u. a. gesehen wurden, bemerkenswert. Diese Auskleidungen werden von den genannten Autoren als Zeichen regressiver Veränderungen gedeutet, eine Auffassung, der wir uns anschließen möchten.

Den in den Alveolen enthaltenen Massen wurde nun auch hinsichtlich der Färbetechnik besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Die von Pliess färbetechnisch erhobenen Befunde können von uns voll bestätigt werden. Wie schon erwähnt, konnten die in den Alveolen sich findenden Massen in überwiegender Zahl als Waben- und Zystenform des Protozoons Pneumocystis Carinii identifiziert werden (Abb. 9). In ganz geringem Maße ist in den Alveolen auch eine zellfreie Ödemflüssigkeit zu erkennen.

Zur Beobachtung der Wabenform des Protozoons scheint uns die Azanfärbung die besten Ergebnisse zu bringen, während die Darstellung der Zystenformen mit der Anilinöl-Methylviolett-Jodjodkalium Kombination, wie sie die Gramfärbung und die Weigertsche Fibrinfärbung als Grundlage hat, am vorteilhaftesten gelingt (Abb. 10).

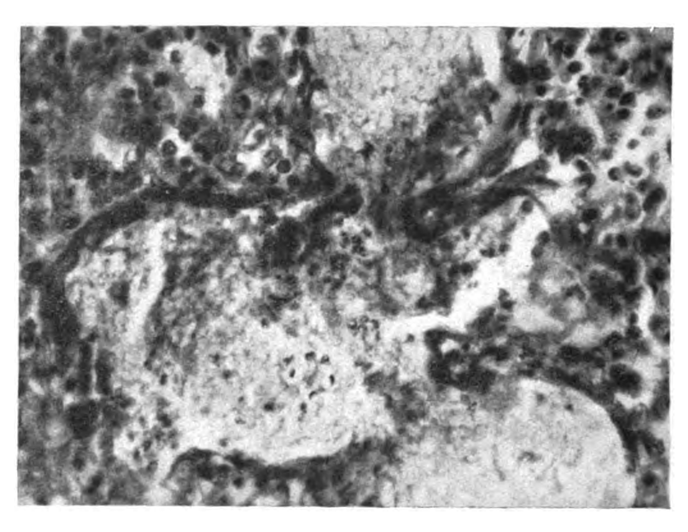


Abb. 9. Intraalveoläre Waben- und Zystenformen von Pneumocystis Carinii. Weigertsche Fibrinfärbung. Vergr. 240mal.

Besonders bei Azanfärbung stellen sich die Waben von Pneumocystis Carinii kontrastreich dar, wobei sich das Ektoplasma als dichtere Zone bläulich anfärben läßt, während das Endoplasma im wesentlichen optisch leer erscheint. Kernfiguren sind bei dieser Färbung in feiner, aber unregelmäßiger Anordnung erkennbar. Bei Weigertscher Fibrinfärbung zeigen sich nun in diesen Wabenstrukturen in wechselnder Dichte Zystenformen. Die weitgehend unterschiedliche Form dieser Zysten läßt sich mit Hamperl, Herzberg und Pliess nach dem äußeren Bild als Napf-, Kugel- und Sichelform ansprechen (Abb. 11).

Der Nachweis dieser Zystenformen gelang uns ausschließlich innerhalb der Wabenstrukturen. Eine Auffindung im Interstitium gelang trotz besonderer Aufmerksamkeit nicht, während in den Alveolarepithelien Gebilde zur Darstellung zu bringen waren, die aber nicht ausschließlich jene Formen zeigten, die innerhalb der Wabenstrukturen immer wieder gesehen werden können. Während Vanek und Jirovec intrazellulär keine Pneumozystis-Formen beobachteten, konnten Hamperl, Herzberg, Giese und Pliess auch in den Alveolarepithelien sowohl Waben- als auch Zystenformen nachweisen. Bemerkenswert erscheint uns, daß in allen Fällen die Wabenform weit häufiger vorkommt als die darin eingebetteten Zysten, wenngleich die Häufigkeit jener Zysten in den einzelnen befallenen Lungenpartien auch recht wechselnd ist. Ein Zusammenhang zwischen der Zahl der Zysten und der Intensität der geweblichen Reaktion läßt sich hingegen mit Sicherheit

nicht feststellen, vielmehr bietet sich auch gelegentlich das Bild ausgedehnter Pneumozystis-Rasen ohne bemerkenswerte Gewebsreaktionen in unmittelbarer Umgebung. In allen Präparaten finden sich diese Pneumozysten auch in kleineren Bronchialverzweigungen, ohne daß eine auffälligere entzündliche Reaktion in der Bronchialwandung selbst statt hat.

Bei der feingeweblichen Untersuchung der anderen Organe ließ sich Pneumocystis Carinii nirgends nachweisen. Einen nahezu übereinstimmenden Befund bietet lediglich eine fein- bis mitteltropfige Leberverfettung sowie die Anwesenheit von Hämosiderin in Leberzellen und Kupfferschen Sternzellen. In zwei Fällen, bei dem im klinischen Teil bereits eine Liquor-Pleozytose beschrieben werden konnte, war eine leichte Zellvermehrung durch hystiozytäre Elemente und Lymphozyten in der Meninx erkennbar. Auch hier war der Versuch eines histologischen Nachweises von Pneumocystis Carinii völlig erfolglos. Im Hirngewebe selbst wurden entzündliche Veränderungen vermißt.

Vom hiesigen Hygienisch-bakteriologischen Institut (Chefarzt Obermedizinalrat Dr. med. habil. Herrmann) wurde im Phasenkontrastmikroskop Lungenpreßsaft von einem an i. P. gestorbenen Kind untersucht, wobei zahlreiche zystische Gebilde erkennbar waren,

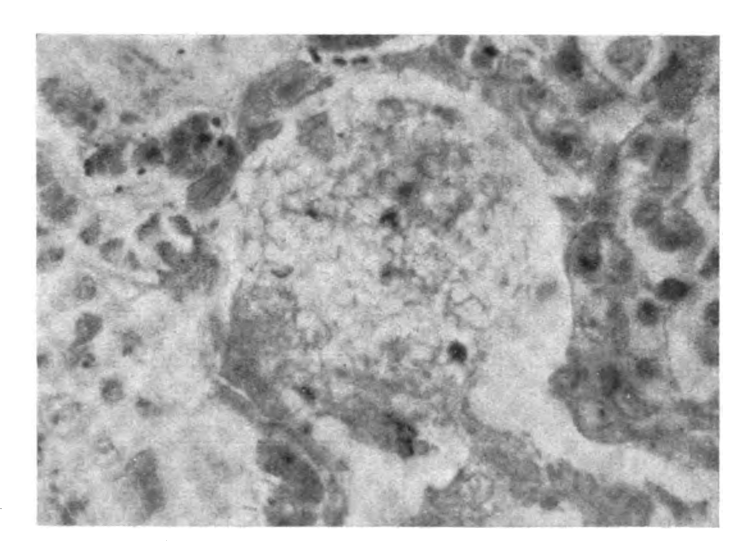


Abb. 10. Typische Wabenstrukturen von Pneumocystis Carinii, darin eingeschlossen Zystenformen. Weigertsche Fibrinfärbung. Vergr. 720mal.

die mit den Befunden Vaneks und Jirovecs, Hamperls und Herzbergs sowie Mitarbeiter absolut identisch waren. Versuche, diese Erreger auf Tiere zu übertragen, schlugen fehl. Die Lungenstückchen wurden zermörsert, mit dem Lungenbrei wurden infantile Mäuse und Meerschweinchen i. P. gespritzt und das Material gleichzeitig an die Tiere verfüttert. Selbst nach drei Passagen, wobei immer wieder die Lungen der Tiere zermörsert und auf neue Mäuse und Meerschweinchen übertragen wurden, konnte bei keinem der Tiere das Angehen der Injektion nachgewiesen werden.

Obgleich diese Züchtungsversuche negativ verlaufen sind, glauben wir an der Protozoennatur der Gebilde nicht zweifeln zu brauchen. Anhaltspunkte zu finden, die die Hefenatur unterstreichen würden, wie etwa der Nachweis von Sporen, gelang uns trotz sorgfältiger Beobachtungen in keinem der Präparate. Die besonders von Pliess herausgearbeiteten Vorstellungen über den Teilungsmechanismus von Pneumocystis Carinii scheinen uns gut als Arbeitshypothese verwendbar, eine gewisse Reserve in der Beurteilung dieser Vorgänge lediglich aus histologischen Bildern ist aber doch angebracht. Die Tatsache hingegen, daß das Protozoon in zwei grundsätzlich zu unterscheidenden Formen, der Waben- und der Zystenform vorkommt, ist nicht abzustreiten, ja selbst bei der Zystenform können histologisch einwandfrei verschiedene Ausbildungsstufen erkannt werden.

Der bei uns beobachtete Verlauf in Form von Infektketten mit entsprechenden Befunden in den Lungen von an i. P. verstorbenen Kindern läßt die Erregernatur von Pneumocystis Carinii zumindest in einem großen Teil der Fälle für sehr wahrscheinlich, wenn nicht gesichert erscheinen. An der Auffassung Heinleins über die Uneinheitlichkeit der Ätiologie bei der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie kann aber trotzdem nicht gezweifelt werden. In diesem Zusammenhang ist es besonders zu betonen, daß selbst im Rahmen von Pneumocystis Carinii-Endemien i. P. anderer Ätiologie beigemischt sein können, eine Tatsache, die besonders für die Therapie von Bedeutung werden kann. Wir dürfen darauf hinweisen, daß wir bei 14 Obduktionen von i. P. in drei Fällen Pneumocystis Carinii weder in Waben- noch in Zystenform sehen konnten. In einer der untersuchten Lungen konnten bei i. P. grampositive Kokken nachgewiesen werden. Wir verwerten diesen Befund nicht, da diese Erreger auch post mortem auf dem Gewebe gewachsen sein können.

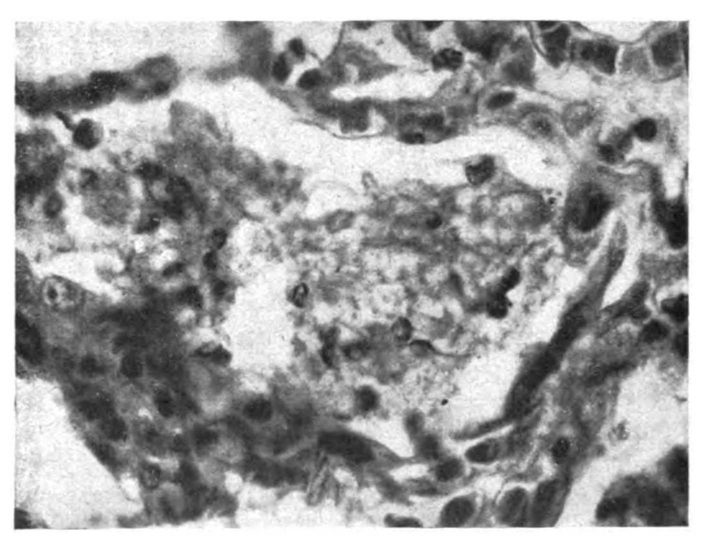


Abb. 11. Verschiedene Zystenformen innerhalb der Wabenstrukturen. Weigertsche Fibrinfärbung. Vergr. 720mal.

Bezüglich der Genese der Lungenveränderungen bei der i. P. sei auf die Gedankengänge Pliess verwiesen. Neben dem alveolären desquamativen Prozeß ist an dem Charakter der interstitiellen Gewebsveränderungen als produktiv-proliferativem Prozeß des perivasalen Mesenchyms kein Zweifel zu hegen. Von besonderer Bedeutung erscheint uns ein in einem Fall von Pneumozystis-positiver i. P. erhobener Befund, bei dem der Beginn einer typischen Karnifikation, wie sie Asteroth und Giese schon sahen, zu verzeichnen war. Verkalkungsvorgänge wurden in dem von uns untersuchten Material nicht bemerkt.

Zusammenfassung.

1. Bericht über 33 an interstitieller Pneumonie erkrankter Säuglinge. 15 von diesen Kindern kamen ad exitum.

2. Nach Schilderung der zur Zeit diskutierten Ansichten über die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung werden Behandlungsergebnisse mit Antibiotica mitgeteilt. Sichere Erfolge konnten nicht beobachtet werden.

3. Gaben von Vitamin D_3 haben in den an der Essener Kinderklinik beobachteten Fällen keinen Einfluß auf die Entstehung der interstitiellen Pneumonie gehabt.

4. Obduktionsbefunde von 14 der genannten 15 verstorbenen Kinder. In allen Fällen wurde die klinische Diagnose i. P. histologisch bestätigt. Bei 11 der Beobachtungen sicherer Nachweis von Pneumocystis Carinii.

5. Diskussion der Protozoon- und der Erregernatur von Pneumocystis Carinii.



Literatur.

Ammich, Virchows Arch. **302**, 539 (1938). — **Asteroth**, Frankf. Z. Path. **60**, 364 (1949). — **Bennecke**, Verh. dtsch. Path. Ges. **1939**, 405. — **Boemke u. Piroth**, Frankf. Z. Path. **63**, 593 (1935). — **Brieger**, Arch. Kinderheilk. **137**, 9 (1939) — Ders., Kinderärztl. Praxis **17**, 39 (1949). — **Fanconi**, Schweiz. med. Wschr. **1945**, 202. — **Feyrter**, Zbl. inn. Med. **1** (1941). — **Freudenberg-Tobler**, Annales paediatrici **175**, Nr. 1/2 (1950). — **Giese**, Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 36. Tagg. 1952, S. 284. — **Gleiss**, Verh. dtsch. Ges. d. Kinderheilk. Kissingen 1953. — **Gloggengiesser**, Frankf. Z. Path. **62**, 213. — **Gömöri**, 16. Tagg. d. ungar. path. Ges. in Pésc (Zbl. f. allg. Path. und Anat. **69**, 264. — **Hallauer**, Schweiz. med. Wschr. **82**, 409 (1952). — **Hamperl**, Klin. Wschr. **30**, 820 (1952). — **Heinlein**, Verh. dtsch. Ges. Path. 36. Tagg. 1952, S. 303. — **Herzberg**, Klin. Wschr. **30**, 822 (1952). — **Hess**, Verh. dtsch. Ges. d. Kinderheilk. Bayreuth 1952. — **Leiber**, Z. Kinderheilk. **72**, 370—392 (1953). — **Maneke** (persönliche Mitteilungen). — **Nitsch**, Verh. dtsch. Ges. f. Kinderheilk. Kissingen 1953. — **Nitschke**, Z. Kinderheilk. **62**, 2 (1940); **64**, 4 (1944). — **Petersen**, Münch. med. Wschr. **47**, 1252 (1953). — **Pliess**, Frankf. Z. Path. **64**, 185 (1953). — **Röpke**, Z. f. Kinderheilk. **73**, 601 (1953). — **Roulat**, Schweiz. med. Wschr. **43**, 1313 (1941). — **Schwenkenbecher-Helmendahl**, Klin. Wschr. **29**, 373 (1951). — **Vanek u. Jirovek**, Zbl. Bakter. I. Orig. **158**, 120 (1952). — **Weber, H. W.**, Frankf. Z. Path. **64**, 3, 357. — **Wegmann**, Wiener med. Wschr. **103**, Nr. 19/20 (1953). — **Weisse**, Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **2**, 610.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.)

Über das Problem des Zoster.

Von **F. Feyrter.**

Einleitung.

Das klinische Schrifttum über den Zoster des Menschen, der in seiner alltäglichen Form als Zoster der Rumpfhaut gemeinhin auf eine ursächliche Läsion des zugehörigen (metameralen) Ganglion spinale bezogen wird, ist in seiner Gesamtheit sozusagen unüberblickbar. Doch wird für den, der heutigentags aus gegebenen Gründen die Bearbeitung des Zosterproblemes wieder aufnimmt, der literarische Überblick durch zwei Umstände sehr erleichtert. Erstens haben Schönfeld für das Jahr 1928 und Wohlwill für das Jahr 1936 den Stand der Frage in ausgezeichneten, kritischen Referaten, die in nichts überaltert erscheinen, dargelegt. Zweitens hat seither die ärztliche Beschäftigung mit dem Zosterproblem im Schrifttum nur mehr geringen Niederschlag gezeitigt, vermutlich aus der Ansicht heraus, daß neue, klärende Gesichtspunkte zu liefern nicht möglich sei.

Ich selber habe seit geraumer Zeit die Pathohistologie des Zoster innerer Organe betrieben, und bin hierbei, wie ich glaube, auf ein wesentliches Moment des Zosterproblemes gestoßen. Der Bericht über sieben einschlägige Fälle erscheint gleichzeitig in Virchows Archiv; mit ein Ziel vorliegenden Aufsatzes ist jedoch, zu zeigen, daß dieses wesentliche Moment des Zosterproblemes im bisherigen Schrifttum über die Histopathologie des Zoster bereits offen am Tage lag, freilich ohne fruchtbringend erfaßt zu werden.

Das erklärt sich meines Erachtens daraus, daß der erfahrene Kliniker, wie ich aus Gesprächen mit meinem Freund F. Hoff weiß, zwar ärztlich durchaus mit der Vorstellung eines Zoster innerer Organe rechnet (s. Hess und Faltischek, Mann u. a.), eine Unterrichtung über die patho-histologische Art dieser Veränderungen von seiten des Anatomen jedoch nicht erfahren hat. Aber erst die Erkenntnis der Pathohistologie des Zoster innerer Organe öffnet den Blick für die eigentliche Bedeutung der bisher am Auge, am Ohr, an der Haut sowie am peripheren und zentralen Nervengewebe erhobenen Befunde.

Diese Befunde lassen mich in der Zosterfrage ein Kernproblem der Pathologie, vor allem der Entzündung und hier insbesondere der Arteriitis, erblicken. Das wesentliche Ziel vorliegenden Aufsatzes ist die Vermittlung eines literarischen Überblickes über die histopathologischen Einzelheiten des Problems als nötige Grundlage für die zu erwartende weitere Erforschung des Gegenstandes von seiten sowohl der Pathologie wie der Klinik.

I. Der Begriff des idiopathischen und des deuteropathischen (symptomatischen) Zoster.

Am Krankenbett unterscheidet man zwar auch heute noch zwischen einem idiopathischen und einem symptomatischen Zoster. Im Grunde genommen aber rechnet man (s. Schönfeld) gemeinhin in jedem Fall mit dem Vorliegen einer ganz bestimmten, stets gleichen, ansteckenden Schädlichkeit. Sie kann sich sozusagen aus eigener Kraft festsetzen und entwickeln bei Menschen, die sonst gesund erscheinen, bzw. an einer Erkrankung leiden, die nach ärztlicher Erfahrung oder Annahme keine eigene Beziehung zum Zoster hat (idiopathischer Zoster). Oder sie bedarf zur Festsetzung und Entwicklung einer vorangehenden andersartigen Schädigung, die den Boden vorbereitet: dieser Zusammenhang wird ärztlicherseits bei Krankheiten angenommen, die erfahrungsgemäß häufiger mit Zoster einhergehen (symptomatischer Zoster).

Es erscheint mir nötig, zunächst jene (vermeintlich oder auch wirklich vorbereitenden) pathischen Vorgänge in Erinnerung zu rufen, die man beim sogenannten symptomatischen Zoster am Werke sieht. Im Schrifttum [Lit. s. Schönfeld (1928), Wohlwill (1936)] werden folgende, öfters oder sogar häufig beobachtete Vorkommnisse angeführt:

1. Infektiöse Erkrankungen akuter oder chronischer Natur, insbesondere Grippe, Encephalitis epidemica (lethargica), Pneumonia crouposa; Tuberkulose und Lues (Tabes, progressive Paralyse); Malaria, multiple Sklerose, Lepra; Zoster im Anschluß an eine Impfung.
2. Leukämie, Lymphosarkomatose, Lymphogranulomatose.
3. Meningeale Blutungen (Berstung von Aneurysmen basilarer Hirngefäße), Apoplexien.
4. Diabetes und Gicht; Lebererkrankungen (Cholelithiasis); chronische Nierenerkrankungen; Angina pectoris.
5. Zoster nach Arsenbehandlung wegen Psoriasis, Lichen ruber planus, wegen Epilepsie und Chorea minor; nach Arseneinlagen wegen Wurzelspitzenerkrankung. Zoster nach Salvarsanbehandlung.
6. Sklerodermie.
7. Karzinom.

Ich werde auf einige dieser pathischen Vorgänge später im einzelnen eingehen. Von vornherein fällt auf, wie häufig es sich um Erkrankungen mit verbreiteter Gefäßschädigung entzündlicher, degenerativer oder andersartiger Natur handelt, und wie häufig hierbei das Nervensystem vornehmlich oder doch mitbefallen erscheint. Dies gilt auch für noch andere, seltenere Fälle vom symptomatischen Zoster (z. B. bei Eklampsie), die ich hier der Kürze wegen nicht anführe.

II. Die Benennung des Zoster nach Sitz und klinischen Krankheitszeichen.

Um Mißverständnisse zu vermeiden, sei kurz an die Benennung des Zoster nach Sitz und Krankheitszeichen erinnert (s. Schönfeld). Im Groben läßt sich ein Zoster des Kopfes (Zoster cephalicus) und Halses, des Rumpfes (Zoster intercostalis und lumboabdominalis) und der Gliedmaßen unterscheiden. Im Kopfbereich pflegt man als Gesichtszoster den Zoster im Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus mit seinen drei Ästen (nervus opthalmicus, nervus maxillaris, nervus submandibularis) herauszuheben. Die Augenärzte bezeichnen den Zoster im Ausbreitungsgebiet des 1. Trigeminusastes als Zoster ophthalmicus, andere schränken den Begriff ein auf den Bereich des nervus supratrochlearis und nervus supraorbitalis. Die Ohrenärzte wieder sprechen von Zoster oticus, wenn das Ohr oder seine Umgebung befallen ist, andere (Hunt 1907; Haymann 1927) schränken den Begriff mit Körner (1904) auf jene Fälle ein, in denen die Trias: Zoster der Ohrmuschel, Lähmung des Facialis, Lähmung des Acusticus, besteht.

Den Zoster des äußeren Genitale sollte man nicht Zoster genitalis, sondern analog dem Herpes der gleichen Örtlichkeit Zoster progenitalis oder Zoster venereus nennen.

III. Die Histopathologie des Zoster.

1. des Nervengewebes[1]).

Die einschlägigen anatomischen Befunde des Schrifttums bringe ich hier nur soweit zur Sprache, als sie dem Ziele vorliegenden Aufsatzes, das wesentliche Moment des Zosterproblemes darzulegen, dienen; ich tue das im großen ganzen nur mit sparsamer Anführung von Einzel-

1) Literatur s. H. Pette: Die akut-entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. G. Thieme, Leipzig 1942.



beobachtungen, da soeben H. Rehdantz (Inaug.-Diss., Göttingen 1954), ausgehend von dem Referat Schönfelds, eine ausführliche Zusammenstellung von Auszügen aller im Schrifttum über den Zoster erreichbaren Leichenöffnungsbefunde in kritischer Form besorgt hat. Ich verweise auf diese Schrift meines Mitarbeiters als Quelle meiner literarischen Angaben.

Der Zoster gilt, wie eingangs betont, gemeinhin als eine ausgesprochen neural bedingte, segmentäre (metamerale) Erkrankung. Histopathologisch hat man im Bereich des Nervengewebes bisher beschrieben 1. weitaus am häufigsten den Befall des zugehörigen Ganglion spinale (beim Zoster des Hinterkopfes, des Halses, des Stammes und der Gliedmaßen) und des mit ihm vergleichbaren sensiblen Ganglion semilunare (Gasseri) (beim Zoster des Gesichtes, insbesondere beim Zoster ophthalmicus [Hutchinson] und Zoster oticus [Körner]), gelegentlich den Befall des Ganglion geniculi (beim Zoster oticus), 2. weniger häufig den Befall des zugehörigen Grenzstrangganglion (beim Zoster des Stammes und der Gliedmaßen); wohl nur deshalb weniger häufig, weil es verhältnismäßig selten untersucht wurde. Gegebenenfalls den Befall peripherwärts vorgeschobener sympathischer Ganglien, wie des Ganglion ciliare (beim Zoster ophthalmicus), des Ganglion pterygopalatinum (beim Gesichtszoster im Gebiet des zweiten Trigeminusastes [nervus maxillaris]), 3. den Befall des zugehörigen Rückenmarksabschnittes (Rückenmarkssegmentes), insbesondere des Hinterhornes und Seitenhornes, wiederholt des Vorderhornes (beim Zoster des Halses, des Stammes und der Gliedmaßen), 4. mehrmals einen ausgebreiteten Befall des Rückenmarkes, des verlängerten Markes, ja sogar des Gehirnes (Myelite zostérienne, Encephalite zostérienne [Lhermitte]), 5. den Befall der Radix posterior und anterior des Ganglion spinale, der Wurzeln des Ganglion semilunare, und den Befall peripherer Nerven.

a) Ganglion spinale und Ganglion semilunare (Gasseri)

α) beim Zoster regionalis.

Den Befall des zugehörigen Spinalganglion bei einer Gürtelrose des Rumpfes hat erstmals v. Bärensprung (1863) aufgedeckt, nachdem er klinisch bereits 1861 die Vermutung ausgesprochen hatte, daß dem Zoster eine Erkrankung des Ganglion spinale zugrunde liege. Die Gürtelrose des besagten Falles war 6 Wochen vor dem Tode rechts am Brustkorb von der 6. bis zur 9. Rippe aufgetreten, und bei der Leichenöffnung, die v. Recklinghausen ausführte, fanden sich in den rechtsseitigen Ganglia spinalia VI, VII und VIII Reste von Entzündung und Blutaustritten. In der Folgezeit, insbesondere seit den umfassenden Untersuchungen Heads und Campbells (1900) sind beim Zoster sowohl des Kopfes wie des Halses, des Rumpfes und der Gliedmaßen krankhafte Veränderungen der zugehörigen Spinalganglien, bzw. des Ganglion semilunare (Gasseri) erdrückend häufig gesichtet worden (93 Fälle der Rehdantzschen Zusammenstellung). Ganz in der Regel handelt es sich bei frischeren Fällen um entzündliche, oftmals hämorrhagische Durchsetzung, wiederholt um infarktartige hämorrhagische Nekrosen. Eine Wertung der Befunde im Lichte der Relationspathologie Rickers hat Döring vorgenommen. (Histologische Einzelheiten, insbesondere hinsichtlich der Veränderungen an den Ganglienzellen und ihren Hüllzellen s. Orthner, Lit.) Mehrmals wurde, insbesondere von Wohlwill, eine nekrosierende Arteriitis, von anderen eine Endarteriitis oder Panarteriitis ohne fibrinoide Nekrose gesichtet (Lit. s. Rehdantz). In älteren und alten Fällen finden sich chronisch-entzündliche Infiltrate mit oder ohne Reste von Blutaustritten oder Nekrosen bzw. Narben mit oder ohne Hämosiderinablagerungen, mit oder ohne Reste von entzündlichen Infiltraten.

Zu betonen ist jedoch, daß im Schrifttum auch über Fälle berichtet wurde, in denen sich das zugehörige Ganglion spinale oder Ganglion semilunare als frei erwies (11 Fälle der Rehdantzschen Zusammenstellung). Head und Campbell, die selber bei ihren umfänglichen und sorgfältigen Untersuchungen zwei Zosterfällen mit freien Spinalganglien begegnet waren, haben nicht gelten lassen, daß die einschlägigen Mitteilungen des Schrifttums und ihre beiden eigenen Beobachtungen hinsichtlich einer möglichen Unversehrtheit der Spinalganglien beim Zostergeschehen Beweiskraft hätten.

Erstens könnten, so betonten sie, die Untersucher das zugehörige Spinalganglion verfehlt haben, und hinsichtlich des ersten Falles Weidner (1870) treffen diese Bedenken tatsächlich zu.

Insofern, als es sich hierbei um eine Gürtelrose in einem dem 4. zervikalen Spinalganglion zugehörigen Dermatom gehandelt hatte, Weidner aber nur das Ganglion spinale cervicale VII, thoracale I und II untersuchte und als frei befand.

Aber ein solcher Zweifel leuchtet schon allein gegenüber einem Untersucher wie Wohlwill in Anbetracht seiner bezüglichen Erfahrung und Kritik keineswegs ein. Auch er vermochte nämlich in einem Fall von sogenanntem symptomatischem Zoster bei einem Carcinoma ventriculi mit Wirbelmetastasen in den zugehörigen Spinalganglien krankhafte Veränderungen nicht aufzudecken. Noch weniger liegt ein solcher Zweifel beim Zoster ophthalmicus im besonderen nahe, da sich hier das zugehörige, den Spinalganglien entsprechende Ganglion semilunare bei der anatomischen Untersuchung kaum verfehlen läßt; und doch befanden sowohl Wohlwill (1924) wie Weidner (1870, Fall 2) in zwei einschlägigen Fällen das Gassersche Ganglion als völlig frei.

Head und Campbell haben aber ihren Standpunkt, daß in allen Fällen von Zoster mit einem Befall des metameralen Ganglion spinale bzw. Ganglion semilunare zu rechnen sei, gegenüber negativen im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen überdies mit dem Hinweis darauf verteidigt, daß in Fällen mit länger zurückliegendem Ausbruch der Gürtelrose bei der Leichenöffnung in den zugehörigen Ganglien faßbare krankhafte Veränderungen infolge stattgehabter Rückbildung, selten einmal, auch fehlen könnten.

Dies ist als Möglichkeit zuzugeben, vermutlich dann, wenn die Entzündung des Ganglion nur geringgradig und nekrosefrei gewesen war, also spurlos zu schwinden vermochte.

In frischen Fällen von Zoster mit freiem Ganglion spinale oder freiem Ganglion semilunare kommt eine derartige Möglichkeit als Erklärung naturgemäß nicht in Frage. In den beiden oben angeführten Beobachtungen Wohlwills z. B. war aber die Gürtelrose 3 Tage vor dem Tode aufgetreten.

Zu betonen ist ferner der gelegentliche Befall des Ganglion seminulare auch der Gegenseite sowie insbesondere der wiederholte Befall von Spinalganglien auch außerhalb des zugehörigen Metamer, sowohl auf der gleichen wie auch auf der Gegenseite (Lit. s. Rehdantz), der freilich in der Regel nur benachbarte Ganglien betrifft und meist in geringerem Grade aufscheint.

Trotz des überaus häufigen Befalles des Ganglion spinale oder des Ganglion semilunare ist demnach ebensosehr das wiederholte Freibleiben der zerebrospinalen sensiblen Ganglien und der wiederholte Befall von Spinalganglien auch außerhalb des Zostermetamer zu betonen.

β) beim Zoster duplex.

Der Zoster kann gegebenenfalls mehrere, zusammenhängende Dermatome befallen, oder in zwei (selten drei) voneinander getrennten Dermatomen (Zoster duplex, Zoster triplex) aufschießen, entweder auf der gleichen Körperseite (Zoster duplex unilateralis) oder sowohl rechts wie links (Zoster duplex bilateralis), ja ausnahmsweise sogar als Zoster regionalis, gefolgt von einem räumlich getrennten Zoster duplex bilateralis (Lit. s. Schönfeld). Neben dem eigentlichen Zosterfeld kann man in seinem Umkreis oder in weiter Entfernung von ihm gleichzeitig aufgetretene, einzeln stehende sogenannte aberrierende Zosterbläschen beobachten; nach einigen Angaben des Schrifttums ist dies häufig der Fall (Lit. s. Rehdantz). Und schließlich kann sich an einen regionären Zoster in einem gewissen zeitlichen Abstand ein Zoster generalisatus (Lipp 1889) anschließen mit weithin und regellos verstreuten Bläschen, deren Zahl gelegentlich einige hundert beträgt. Erstaunlich häufig handelt es sich hierbei um Leukämie, insbesondere um lymphatische Leukämie.

Beim Befall mehrerer benachbarter Dermatome sind ganz in der Regel alle zugehörigen Spinalganglien mitergriffen (Lit. s. Rehdantz).

Beim Zoster duplex wurden in den wenigen histopathologisch untersuchten Fällen (Lit. s. Rehdantz) von den zugehörigen Spinalganglien einmal beide als befallen, ein andermal das eine als befallen oder frei beschrieben, das andere hingegen nicht untersucht.



Die negativen Befunde stammen aus der Zeit vor den umfassenden Untersuchungen Heads und Campbells, also aus einer Zeit, in der hinsichtlich der Frage, wo das einem Zosterfeld zugehörige Spinalganglion liege, noch unzureichende Kenntnisse bestanden.

Diese negativen Befunde erscheinen daher (möglicherweise zu Unrecht) fraglich, insofern als sie vielleicht an nicht zugehörigen Spinalganglien erhoben worden sein könnten.

Fälle von regionärem Zoster mit aberrierenden Bläschen sind vorerst nicht eigens auf die den einzelstehenden Bläschen zugehörigen Spinalganglien gemustert worden.

Diese Lücke wiegt vielleicht nicht allzuschwer, denn über geringgradigere Veränderungen in den Spinalganglien auch außerhalb des zugehörigen Metamer ist, wie vorhin betont, selbst beim gewöhnlichen, regionären Zoster (ohne Hinweis auf aberrierende Bläschen) wiederholt berichtet worden.

γ) beim Zoster generalisatus.

Auch hinsichtlich des Zoster generalisatus liegen nur wenige einschlägige histopathologische Untersuchungen vor (Lit. s. Rehdantz).

Es empfiehlt sich meines Erachtens, zwischen Fällen von Zoster generalisatus mit Leukämie und ohne Leukämie zu unterscheiden.

Bündige Auskunft gibt über einen Fall ohne Leukämie (74jähriger Mann mit Atherosklerose, Myomalazie, Emphysem, diffuser purulenter Bronchitis) v. Zumbusch (1913). In zahlreichen Spinalganglien beider Körperhälften fanden sich, zum Teil sehr ausgedehnte, entzündliche Infiltrate. In Seuberts Fall liegen die Dinge vermutlich gleich.

Nicht weniger bündige Auskunft gibt Freund von einem Fall mit Leukämie. Im metameralen Spinalganglion des primären Zosterfeldes fanden sich leukämische Infiltrate mit einem umfänglichen periganglionären Hämatom, leukämische Inflitrate ohne Blutaustritte aber auch in zahlreichen anderen Spinalganglien beider Körperhälften.

Soweit also die wenigen, bisher histopathologisch untersuchten Beobachtungen von Zoster generalisatus ein Urteil zulassen, handelt es sich offenbar bei den Fällen ohne Leukämie um verbreitete entzündliche, in den Fällen mit Leukämie um verbreitete, leukämische Infiltrate, mit oder ohne Hämorrhagie, in zahlreichen Spinalganglien.

Ob ausnahmslos allen Bläschen jeweils Infiltrate in den zugehörigen Spinalganglien entsprechen, läßt sich naturgemäß kaum entscheiden.

Anhang. Ganglionäre Regulationsstätten beim Zoster oticus (Körner 1904).

So wie beim Zoster des Rumpfes und der Gliedmaßen ein überaus häufiger Befall des Ganglion spinale, beim Zoster im Versorgungsgebiet des Trigeminus (Gesichtszoster, im besonderen Zoster ophthalmicus) ein überaus häufiger Befall des Ganglion semilunare statthat, so wäre beim Zoster im Ohrgebiet (Zoster oticus im weiten Sinn) ein Befall ganglionärer Regulationsstätten jener sensibler Nerven zu erwarten, die das Ohrgebiet versorgen. Die im Schrifttum gemachten Angaben über die sensible Versorgung des äußeren und mittleren Ohres weichen zum Teil erheblich voneinander ab (Lit. s. Rehdantz). Beteiligt sind der nervus trigeminus, der nervus facialis, der nervus glossopharyngeus, der nervus vagus, der nervus spinalis cervicalis II (nervus auricularis magnus) und III (nervus occipitalis minor); als ganglionäre Regulationsstätten kommen in Betracht das Ganglion semilunare des nervus trigeminus, das Ganglion geniculi des nervus facialis, das Ganglion intracraniale, (nach Clara) vielleicht auch zum Teil das Ganglion extracraniale (Ganglion superius, Ganglion petrosum) des nervus glossopharyngeus; das Ganglion jugulare, (nach Clara) vielleicht auch das Ganglion nodosum des nervus vagus, das Ganglion spinale des 2. und 3. zervikalen Segmentes. Anatomische Befunde beim Zoster oticus liegen im bisherigen Schrifttum nur sehr wenige vor. Schönfeld (1928) betont, daß in den bislang sezierten Fällen immer eine mehr oder weniger deutliche Beteiligung des Ganglion semilunare gefunden worden sei. Anscheinend der einzige genauer histopathologisch untersuchte Fall von Zoster oticus ist die Beobachtung von Maybaum und Druss (1934). Sie berichten über degenerative Veränderungen am Ganglion geniculi und befinden das Ganglion semilunare als frei. Über die Periarteriitis nodosa des Falles s. S. 287.

Im übrigen wäre beim Zoster oticus (Körner) in Anbetracht der Reiz- bzw. Lähmungserscheinungen von seiten des nervus stato-acusticus auch ein Befall des Ganglion spirale und des Ganglion vestibuli zu erwarten.

b) Ganglien des Truncus sympathicus.

Vorerst ist beim Zoster des Rumpfes und der Gliedmaßen die histologische Musterung des zugehörigen Grenzstrangganglion zwar nur in bescheidenem Umfang betrieben worden (16 Fälle der Rehdantzschen Zusammenstellung), die bisherigen Ergebnisse scheinen



aber durchaus dafür zu sprechen, daß die Grenzstrangganglien wohl genau so wie die Spinalganglien bzw. Gasserschen Ganglien erdrückend häufig, jedoch nicht ausnahmslos (Lesser 1883) Head und Campbell (1900, Fall 6) ergriffen sind. Auch scheint die Art des Befalles in Form einer wiederholt hämorrhagischen Entzündung wesentlich die gleiche zu sein (s. Orthner 1948). Arteriitische Veränderungen (s. S. 292) wurden bisher nicht beschrieben.

Bisher wurden weder beim Zoster im Hautversorgungsgebiet des Trigeminus, noch beim Zoster des Halses die Halsganglien des Sympathicus untersucht, wenn wir von einer einzigen, negativen Angabe im Schrifttum (Head und Campbell, l. c., Fall 6) absehen. Das ist eine Lücke in der Erforschung der Neurohistopathologie des Zoster, denn diese ganglionären Regulationsstätten sind das Seitenstück der mit einiger Begründung beim Zoster des Rumpfes und der Gliedmaßen bisher untersuchten Ganglien des Truncus sympathicus. Wohl aber wurden beim Zoster des Trigeminusgebietes entzündliche Veränderungen des sympathischen Ganglion ciliare beschrieben (Sattler, André-Thomas und Heuyer), einmal auch solche des sympathischen Ganglion sphenopalatinum (Wohlwill 1936); wohingegen im Fall Lauber das Ganglion ciliare als frei befunden wurde. Damit wird übrigens eine zweite Lücke in der bisherigen Erforschung der Neurohistopathologie des Zoster sichtbar, insofern nämlich, als beim Zoster des Gesichtes bisher nur das Ganglion ciliare und Ganglion sphenopalatinum, nicht auch die anderen vorgeschobenen sympathischen ganglionären Regulationsstätten (Ganglion submandibulare und Ganglion oticum beim Zoster im Bereich des 3. Astes [nervus mandibularis] des Trigeminus) gemustert wurden, und bei der Gürtelrose des Rumpfes die (etwa einem Ganglion ciliare beim Zoster ophthalmicus vergleichbaren) prävertebralen sympathischen ganglionären Regulationsstätten vorerst gar nicht untersucht wurden.

Anmerkung. Befall des Ganglion trunci sympathici auch außerhalb des dem Zosterfeld zugehörigen Segmentes. Für die Pathogenese des Zoster ist genau so wie hinsichtlich der Spinalganglien auch hinsichtlich der Grenzstrangganglien die Frage von einigem Interesse, ob immer nur die zugehörigen oder auch andere Ganglien, sei es der gleichen, sei es der gegenüberliegenden Körperseite als krankhaft verändert befunden werden. In den bisher sezierten Fällen hat man diese Frage nur selten eingehender untersucht; immerhin steht fest, daß gegebenenfalls auch benachbarte Ganglien der gleichen Körperseite befallen sein können. Darüber hinaus hat man zweimal einen sehr verbreiteten Befall der Grenzstrangganglien gesichtet; aber da es sich einmal um eine Taboparalyse (Nieuwenhuijse), ein andermal um eine Landrysche Paralyse (Schuback) gehandelt hat, bleibt ungewiß, ob die Veränderungen an den Grenzstrangganglien mit der Zostererkrankung zusammengehören.

Untersuchungen des Truncus sympathicus beim Zoster generalisatus liegen vorerst nicht vor.

c) Rückenmark (Lit. s. Schönfeld, Wohlwill, Pette, Rehdantz).

Die histopathologischen Veränderungen am Rückenmark beim Zoster sind grundsätzlich die gleichen, wie sie am Ganglion spinale, am Ganglion semulinare, an den Ganglien des Grenzsstranges und an vorgeschobenen sympathischen Ganglien erhoben wurden: in frischen Fällen leukozytäre, oftmals perivaskuläre Infiltrate, gegebenenfalls mit Blutaustritten, ja sogar Nekrosen; in älteren Fällen rundzellige Infiltrate und Wucherungen der Glia. Mehrfach wird über arteriitische Veränderungen (Lit. s. Rehdantz) berichtet.

Im Entzündungsbereich gegebenenfalls durch örtliche Gifteinwirkung bedingte, rasch einsetzende Untergangserscheinungen an Nervenfasern und Nervenzellen, außerhalb des Entzündungsbereiches in älteren Fällen dem Untergang von Nervenzellen (nicht vor Ablauf einer Woche) folgende auf- und absteigende sekundäre (Wallersche) Degeneration von Nervenfasern (Head und Campbell u. a.).

Hinsichtlich des Sitzes der entzündlichen Veränderungen im Rückenmark erscheinen zwei Momente vor allem bemerkenswert: 1. gibt es im Schrifttum keinen Bericht über einen Zosterfall, bei dem das Ganglion spinale frei, das Rückenmark hingegen ergriffen wäre, wenngleich gegebenenfalls die Veränderungen im Rückenmark als höhergradig befundet wurden; wohl aber liegen Angaben über fehlende krankhafte Befunde im Rückenmark bei Befall der Spinalganglien vor. 2. wurde wiederholt über entzündliche Veränderungen berichtet, die im Rückenmark weit nach oben und unten über das dem Zosterfeld zugehörige Segment hinaus reichten, und gegebenenfalls auch im verlängerten Mark, ja sogar im Gehirn zu beobachten waren. Befunde dieser Art wurden nicht nur in Fällen von Zoster generalisatus, hier vielleicht nicht unerwartet, erhoben, sondern auch in Fällen von Zoster regionalis, zum Teil begleitet von entsprechenden klinischen

Erscheinungen (Myelite zosteriénne, Encephalite zosteriénne [Lhermitte]), aber ohne Zoster in den zugehörigen Dermatomen.

Eine Beschränkung der entzündlichen Veränderungen rein auf das zugehörige Segment ist überhaupt nicht die Regel; ein Befall der nächst benachbarten Segmente ist vielmehr recht häufig. Im veränderten Segment sind die hinteren und seitlichen hinteren Teile der zugehörigen Querschnittshälfte bevorzugt, doch kommt es wiederholt zum Übergreifen der Entzündung auf das Vorderhorn und auf die andere Seite des Segmentes, meist in abgeschwächtem Maße.

Über erhebliche entzündliche Veränderungen in den Rückenmarkshäuten ohne Befall des Rückenmarkes hat Nyáry, über leukämische Infiltrate in der Leptomeninx spinalis, in der Radix posterior und in der Medulla spinalis hat Damm berichtet.

Alles in allem ist der entzündliche Befall des Rückenmarkes verglichen mit dem Befall des Ganglion spinale, des Ganglion semilunare und der Ganglien des truncus sympathicus ungleich seltener und meist um vieles geringer, gelegentlich aber, wie erwähnt, doch auch stärkeren Grades.

d) Wurzeln.

Entzündliche Veränderungen an den hinteren Wurzeln bei Befall des Ganglion spinale sind wiederholt beschrieben worden. Von solchen Fällen soll hier nicht eigens die Rede sein. Wichtiger erscheint der Befall der Wurzeln bei unversehrtem Ganglion spinale bzw. der Befall der Wurzeln des Ganglion semilunare bei Unversehrtheit des Ganglion selbst.

Über eine einschlägige Beobachtung in Form einer kleinen kapillären Hämorrhagie im Bereich der hinteren Wurzel des zugehörigen Ganglion spinale haben Curschmann und Eisenlohr (1884, Fall 2) berichtet. Eine ausgedehnte leukämische Infiltration der Wurzel des Ganglion semilunare beiderseits ohne Befall der Ganglien selbst hat Wohlwill (1924, Fall 9) bei einem Fall von lymphatischer Leukämie mit Zoster der linken Wange beschrieben.

Anhang. In einem Fall von Periarteriitis nodosa mit Zoster oticus haben am nervus acusticus (der als Wurzel des Ganglion spirale und Ganglion vestibuli zu werten ist) und am nervus facialis (der als Wurzel des Ganglion geniculi zu werten ist), Maybaum und Druss (s. S. 287) degenerative und entzündliche Veränderungen beschrieben. Über den Befund am Ganglion geniculi des Falles s. S. 285.

Es ergibt sich demnach gegebenenfalls auch für die Wurzeln des Ganglion spinale und des Ganglion semilunare die Sachlage: Zoster der Haut ohne Befall (der Wurzeln), Befall (der Wurzeln) ohne Zoster der Haut.

e) Periphere Nerven.

An den peripheren Nerven sind beim Zoster (bei gleichzeitigem Befall des zugehörigen Ganglion spinale oder semilunare) mannigfache, sowohl entzündliche wie einfach degenerative Veränderungen beschrieben worden. Man unterscheidet meist nicht scharf, und vermag es wohl oftmals auch gar nicht (Schönfeld), zwischen Entartung der Nervenfasern (mit etwaiger nachträglicher, chemotaktisch bedingter Ansammlung von weißen Blutkörperchen) als Folge eines, zumindest eine Woche (Head und Campbell) zurückliegenden Unterganges der zugehörigen, im Ganglion spinale gelegenen Ganglienzelleiber im Sinne einer sekundären (Wallerschen) Degeneration, und einem primär entzündlichen, gelegentlich hämorrhagischen (Wohlwill) Befall von Nervenfaserbündeln mit nachfolgender, örtlich giftbedingter Entartung von Nervenfasern.

Über Gefäßveränderungen berichten Curschmann und Eisenlohr (l. c., Fall 1); meines Erachtens sind diese Gefäßveränderungen im Sinne einer Periarteriitis nodosa zu werten.

Wichtiger als die Beobachtungen von primär entzündlichen Veränderungen oder sekundärer, Wallerscher Degeneration im Bereich peripherer Nerven bei Befall des zugehörigen Ganglion spinale sind für die Frage der Pathogenese des Zoster jene Fälle, in denen krankhafte Veränderungen an den peripheren Nerven bei unversehrtem Ganglion spinale angetroffen wurden.

Im Schrifttum finden sich jedoch nur einige wenige Beobachtungen dieser Art. Pitrés und Vaillard beschreiben in ihrem einschlägigen Fall 4 von frischem Zoster im Bereich des 11. thorakalen Segmentes hochgradige interstitielle und perivaskuläre entzündliche Infiltrate



des nervus intercostalis XI, und Wohlwill bei einem Fall von Carcinoma ventriculi mit Zoster über der 5.—7. Rippe die Ansiedlung von Krebsgewebe im vorderen Ast des nervus intercostalis V.

Untersuchungen an den peripheren Nerven außerhalb des Zosterfeldes analog den Untersuchungen der Spinalganglien und des Rückenmarkes außerhalb des bezüglichen Metamer (Segmentes) sind in einer Reihe von Fällen (Lit. s. Rehdantz) vorgenommen worden. Das Ergebnis war wesentlich das gleiche wie bei der entsprechenden Untersuchung der Spinalganglien. der Grenzstrangganglien und des Rückenmarkes, nämlich ein vielfältiger Befall auch außerhalb des Metamer.

Einer besonderen Beachtung bedürfen die Verhältnisse im Fall Dubler (Fall 1), weil sie vielleicht an eine grundsätzliche Frage des Zosterproblemes rühren.

Es handelte sich hierbei um einen 1½ Jahre vor dem Tode rechts am Brustkorb über den unteren Rippen aufgetretenen Zoster bei einem Fall von Lungenphthise mit Caries der 7. bis 9. Rippe. Das Ganglion spinale VII, VIII und IX sowie ihre Wurzeln erwiesen sich als völlig frei, wohl aber zeigte der VII.—IX. Nervus intercostalis eine Perineuritis mit Nervenfaserzerfall sowie eine Kernvermehrung neuraler Hüllzellen und bindegewebiger Zellelemente neben zahlreichen kleinen Rundzellen. Head und Campbell haben als Verfechter der These, daß das Ganglion spinale beim Zoster ausnahmslos befallen sei, dem Fall die Beweiskraft dafür, daß ein Zoster auch bei unversehrtem Ganglion spinale zustande kommen könne, abgesprochen; offenbar in der Meinung, daß hier ein Zufall am Werk gewesen sei, insofern als zwar unbestritten ein (entzündlicher) Befall der Interkostalnerven des Zosterfeldes bestanden habe, der Zoster selbst jedoch auf eine hiervon unabhängige, gewöhnliche Weise mit Befall des Ganglion spinale entstanden sei, ohne nach Jahr und Tag im Ganglion Spuren zu hinterlassen. Gegenstandslos erscheint diese Auffassung gewiß nicht (s. oben). Aber eben wegen der Annahme eines kaum mehr glaublichen Zufalles müssen zweifellos auch andere Möglichkeiten der Erklärung der Beobachtung gleichfalls erwogen werden. Dubler selbst nimmt eine fortgeleitete Neuritis des nervus intercostalis bis in die Haut an. Ich teile diese Auffassung nicht, aber selbst wenn sie zu Recht bestünde, wäre damit nur erwiesen, daß die Natur selten einmal auch durch örtlichen entzündlichen Befall des nervus intercostalis eine Gürtelrose zu erzeugen vermag; aber das Modell des gewöhnlichen alltäglichen Zostergeschehens wäre hierdurch gewiß nicht aufgezeigt.

Anhang. Die Polyneuritis cerebralis menieriformis.

Es erscheint nötig, hier die Polyneuritis cerebralis menieriformis (v. Frankl-Hochwart 1895, 1905) wenigstens kurz wegen ihrer offenkundigen Beziehungen zum Zoster zur Sprache zu bringen, obwohl ich mich hier, ganz im Gegensatz zum sonstigen Inhalt meines Aufsatzes, auf ein rein klinisches Gebiet begebe, das durch histopathologische Befunde nicht untermauert ist. v. Frankl-Hochwart kennzeichnet (1905) den Begriff als akute infektiöse, gegebenenfalls mit Fieber und mit Zoster im Ohrbereich einhergehende Fazialislähmung mit nervöser Hörstörung und Ménièreschen Symptomen. Die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit dem Zoster oticus (Körner 1904) ist unverkennbar, und Güttich erblickt im Zoster oticus auch gar nichts anderes als einen Sonderfall der Polyneuritis cerebralis. Demnach wäre gegebenenfalls mit einem Kopfzoster ohne Zostereruption im äußeren Ohrgebiet zu rechnen.

Es ist bemerkenswert, daß auch Körner für den Zoster oticus eine Neuritis des nervus facialis und nervus acusticus annimmt. Über den Weg, auf dem die Polyneuritis cerebralis menieriformis entsteht, macht v. Frankl-Hochwart keine Angaben. Körner nimmt für den Zoster oticus eine aus dem Zosterfeld im Trigeminusbereich über Anastomosen in den Fazialis aufsteigende und auf den nervus acusticus übergreifende Entzündung an. Güttich hingegen leitet die Polyneuritis cerebralis unter Betonung gewisser Schwierigkeiten der Körnerschen These und unter Hinweis auf den mehrfachen klinischen Nachweis einer initialen Meningitis serosa von einer primären Hirnhautentzündung ab.

Wichtig an sich für die Frage der Pathogenese des Zoster sind diese klinischen Beobachtungen über enge Beziehungen zwischen einer Polyneuritis cerebralis ohne Zostereruption im Ohrbereich und dem Zoster oticus zweifelsohne; aber sie kranken daran, daß die Vorstellung von einer Neuritis in solchen Fällen durch histopathologische Befunde keineswegs untermauert ist; vor allem kranken sie an der Tatsache, daß in den histopathologisch weitgehend erforschten Fällen von Zoster des Gesichtes und des Halses, des Rumpfes und der Gliedmaßen ein erdrückend häufiger Befall ganglionärer Regulationsstätten, eine alleinige Neuritis hingegen nur ganz ausnahmsweise festgestellt wurde. Dem trägt die Annahme Hunts, daß es sich beim Zoster oticus um einen zosterischen Befall der zugehörigen sensiblen und motorischen Ganglien handle, Rechnung; über histopathologische Befunde freilich verfügt auch Hunt nicht.

Alles in allem ergibt sich demnach gegebenenfalls auch für die peripheren Nerven die Sachlage: Zoster der Haut ohne Befall (der peripheren Nerven), Befall (der peripheren Nerven) ohne Zoster der Haut. Es erscheint möglich, daß es einen Zoster ohne Ausschlag (Zoster sine exanthemate) gibt.



Zusammenfassung.

Das bisherige Schrifttum über die Histopathologie des zentralen und peripheren Nervengewebes beim Zoster ergibt eine betonte Neurotropie der Zosternoxe mit überaus häufigem entzündlichen Befall des Ganglion spinale oder semilunare, allem Anschein nach auch der zugehörigen sympathischen Ganglien. Doch sind die zerebrospinalen sensiblen Ganglien wiederholt beim Zoster auch als frei befunden worden, und ebenso ist der wiederholte Befall von Spinalganglien, der peripheren Nerven und des Rückenmarkes auch außerhalb des Zostermetamer, also ohne Zoster im zugehörigen Dermatom, beschrieben worden.

2. der sogenannten Erfolgsgewebe.

a) Haut.

Der Zoster der Haut stellt eine mit Blasenbildung einhergehende Entzündung dar, gegebenenfalls durch Blutaustritte und Nekrosierungsvorgänge verstärkt.

Am Epithel der Blasen treten mannigfache kennzeichnende Entartungserscheinungen auf, so die Riesenzellenbildung, die sogenannte ballonierende Degeneration und die sogenannten Zosterkörperchen. Die Riesenzellen kommen durch Kernsprossung zustande, der ballonierenden Degeneration liegt eine Quellung und schwächere Färbbarkeit des Zytoplasma zugrunde; die Zosterkörperchen (Lipschütz) stellen eine im Kern gelegene kompakte, oxyphile Masse dar, und in solchen Kernen ist das basophile Chromatin staubförmig an der Kernmembran gelagert, oft von der oxyphilen Masse durch einen optisch leeren Saum getrennt. Lipschütz hält die Zosterkörperchen für ein Erzeugnis des in den Kern eingedrungenen Zostervirus aus kerneigenen Stoffen.

Die zosterische Entzündung der Haut geht oftmals mit ausgesprochener Arteriitis und Phlebitis (s. Hoffmann und Friboes) einher. Ihr Erscheinungsbild wechselt. Meist handelt es sich um Gefäßerweiterung mit dichter leukozytärer Durchsetzung der Wandung und körnigem Zerfall der Leukozyten. Gegebenenfalls liegt eine ausgemachte nekrosierende Arteriitis (Wohlwill) vor. An den tiefer gelegenen Venen kann sich die Phlebitis auf eine perivaskuläre Rundzelleninfiltration beschränken.

b) Auge (Lit. s. Schönfeld und Wohlwill).

Beim Zoster ophthalmicus (Hutchinson) besteht nicht nur ein Zoster der Haut im Ausbreitungsgebiet des 1. Trigeminusastes, sondern sehr häufig auch ein Befall der Bindehaut und Hornhaut, gegebenenfalls ein Befall der Uvea (Zoster uveae, Meller), also ebensosehr ein innerer Zoster. Histopathologisch handelt es sich auch hier um eine Entzündung, die mit Blutaustritten und Nekrosen einhergehen kann. Bemerkenswert erscheint die Periarteriitis ciliaris, die Meller (1923) beim Zoster ophthalmicus beschrieben hat: sie bestand in einer Gefäßwandinfiltration mit epitheloiden Zellen unter Zerstörung der Gefäßwandschichten von außen her mit Einschmelzung der Membrana elastica interna.

c) Ohr.

Angaben über histopathologische Veränderungen an den Erfolgsgeweben beim Zoster oticus liegen lediglich in der Mitteilung von Maybaum und Druss (1934, s. S. 285), die ihren Fall als ungewöhnlich gewertet haben, vor.

Älterer Mann mit linksseitiger Schwerhörigkeit seit mehr als einem Jahr und schließlicher Ertaubung rechts. Fortschreitend schweres Krankheitsbild mit vielfältigen und ausgebreiteten Zügen (l. c.). Zoster oticus links, anscheinend Wochen vor dem Tode.

Die Leichenöffnung deckte eine Periarteriitis nodosa in weit verstreuten Gefäßgebieten auf. Geringe entzündliche Veränderungen und Blutaustritte im linken Mittelohr und in der Schnecke, stärkere rechterseits; eitrig-hämorrhagische Labyrinthitis; im Felsenbein keine periarteriitischen Veränderungen.

Über den Befund am Ganglion geniculi s. S. 285, am Nervus facialis und nervus acusticus.

d) Lymphknoten.

Lymphknotenschwellungen sind beim Zoster im Abflußgebiet des Zosterfeldes klinisch wohlbekannt. Man deutet sie gemeinhin so wie etwa die regionäre Lymphknotenschwellung

bei einem Erysipel, also verursacht durch die Reaktion des Lymphknotengewebes auf die Einschwemmung der Schädlichkeit aus dem befallenen Hautgebiet (Lesser). Bemerkenswert erscheint jedoch in dieser Hinsicht der Umstand, daß Lymphknotenschwellungen dieser Art auch vor dem Zosterausbruch auftreten können, und daß man Lymphdrüsenschwellungen nicht nur im Abflußgebiet des Zosterfeldes, sondern auch auf der gegenüberliegenden Körperseite beobachtet hat (Stern). Stern deutet sie als den unmittelbaren Ausdruck einer allgemeinen Ansteckung, wenngleich freilich ein generalisierter Befall der Lymphdrüsen selten vorkommt. Histopathologisch handelt es sich auch in den Lymphdrüsen um Entzündung (Head und Campbell, l. c., S. 387), gegebenenfalls mit Hämorrhagie und Nekrose; die hämorrhagische Nekrose tritt in Form von Herden auf, die von histiozytären und retikelzelligen Säumen umgeben erscheinen (Margarot, Rimbaud et Izarn).

e) Sonstige Organe.

Histopathologische Untersuchungen über den Zoster der Mundschleimhaut und den Zoster progenitalis (venereus) liegen meines Wissens nicht vor; doch sprechen alle klinischen einschlägigen Beobachtungen meines Erachtens dafür, daß es sich auch hier so wie sonst beim Zoster um ein entzündliches Geschehen mit oder ohne Hämorrhagie und Nekrose handelt.

Nicht weniger sicher gilt dies wohl auch vom Zoster der Harnblase (Lit. s. Putschar), wenngleich auch hier histopathologische Befunde fehlen.

Es versteht sich, daß die gewiß nicht empfindliche Lücke in der Histopathologie des Zoster klinisch eindeutig befallener Schleimhäute (der Mundhöhle, des äußeren Genitale, der Harnblase u. a. m.) leicht durch Ausschneidung von Probestückchen gefüllt werden kann. Man hat bisher wohl stillschweigend angenommen, daß in den befallenen Schleimhäuten grundsätzlich die gleichen histopathologischen Befunde wie in der Zosterhaut zu gewärtigen seien, und diese Annahme wurde offenbar mit Recht gemacht.

Als grob hingegen muß die Lücke gelten, die im Schrifttum zwischen der wie selbstverständlichen ärztlichen Anschauung, daß es einen Zoster auch innerer Organe gebe, und dem anatomischen Wissen über diesen Gegenstand klafft. Derzeit liegt nämlich ein derartiges Wissen überhaupt nicht vor.

Ich habe die Histopathologie des Zoster durch die Erforschung auch innerer Organe zu ergänzen versucht, und darüber in Virchows Archiv (in Druck befindliche Arbeit) berichtet, mit dem Ergebnis, daß es in der Tat auch anatomisch einen Zoster innerer Organe gibt. Er ist, genau so wie der Zoster der Haut, gekennzeichnet durch entzündliche Veränderungen mit oder ohne Hämorrhagie und Nekrose, mit oder ohne Arteriitis und in frischen Fällen scheinen am Epithel gewisser innerer Organe, genau so wie im Epithel der Zosterblase, massenhaft Riesenzellen, ballonförmig degenerierte Elemente und reichlich Zosterkörperchen in den Kernen erkrankter Zellen auf.

Die Aufdeckung der Histopathologie des Zoster der inneren Organe setzt hinter die Bezeichnung Zoster einen mehr als bisher wechselnden Begriff. Gemeinhin verstand man darunter die Erkrankung im Ganzen oder nur den Ausschlag, was freilich schon für den Zoster uveae nicht ausreichte. In Zukunft muß man den zosterischen Befall eines Organes nach diesem benennen, z. B.: Zoster der Niere, um Mißverständnisse zu vermeiden.

Zusammenfassung.

Histopathologisch ist das Wesen des Zoster ein entzündliches Geschehen mit oder ohne Hämorrhagie und Nekrose, mit oder ohne (nekrosierende) Arteriitis. Das gilt vom Befall des Nervengewebes und vom Befall der sogenannten Erfolgsgewebe in gleicher Weise.

IV. Die Deutung der Pathogenese des Zoster im bisherigen Schrifttum.

1. Der Zoster eine reflektorische Angioneurose (Kreibich).

Für den gestaltlichen Betrachter ist demnach auf Grund der im Schrifttum niedergelegten histopathologischen Befunde eine typische Gürtelrose, etwa im Bereich der Rumpfwand, ein metamerales entzündliches Geschehen im Bereich der äußeren Decke

mit oder ohne hämorrhagische Nekrose, mit oder ohne Arteriitis. Dieses entzündliche Geschehen ist nach der Ansicht Kreibichs (vgl. auch Eulenburg 1867), der viele folgen, bedingt durch eine im Metamer sich abspielende, zur Entzündung führende reflektorische Reizung efferenter Gefäßnerven (vgl. Sven Dahl, l. c., S. 25). Als wesentliche Stütze dieser Vorstellung gilt der erdrückend häufige Befall des zugehörigen Ganglion spinale. In die Vorstellung fügt sich anscheinend auch der Umstand, daß in den seltenen Fällen mit offenbar freiem Ganglion spinale immerhin fast ausnahmslos andere Orte im Bereich des sensiblen Schenkels des metameralen Reflexbogens, nämlich hintere Wurzel oder peripherer Nerv (dieser vielleicht auch als Träger des efferenten Schenkels), befallen waren (Lit. s. Rehdantz).

Dieser Vorstellung zufolge ließe sich der oben angeführte Fall Dubler (Rippenkaries mit Übergreifen der Entzündung auf den nervus intercostalis und Zoster im zugehörigen Dermatom) deuten als örtliche entzündliche Irritation efferenter vasomotorischer (oder möglicherweise afferenter, reflexauslösender) Bahnen im Nervus intercostalis; uns selber freilich leuchtet diese Deutung nicht ein.

In diese Vorstellung des Schrifttums vom Zoster als einer reflektorischen Angioneurose scheint sich schließlich der Umstand zu fügen, daß in Fällen von typischer Gürtelrose im Bereich des Rumpfes sich auch das zugehörige Grenzstrangganglion in der Regel als befallen erwies.

2. Die ganglionären Regulationsstätten primär, die sogenannten Erfolgsgewebe sekundär ergriffen.

Das bisherige Schrifttum erblickt, freilich ohne das immer völlig klar so auszudrücken, das Wesen des Geschehens beim Zoster des Rumpfes in einer primären Irritation ganglionärer Regulationsstätten, insbesondere des Ganglion spinale, und hält die Vorgänge in den Erfolgsgeweben und Erfolgsorganen ausschließlich für deren Folge, also für sekundär.

Über den Weg, auf dem die befallenen Orte des Reflexbogens von der Zosternoxe erreicht werden, läßt sich nach Ansicht der Untersucher durch gestaltliche Betrachtung allein nichts aussagen. Der Vorstellung, daß die Noxe von der Haut aus längs der peripheren Nerven zum Spinalganglion aufsteige, steht, wie Wohlwill und Schönfeld betonen, der eher seltene und nur verstreute Befall dieser Wegstrecke entgegen. Deshalb empfiehlt Wohlwill (1936), die Vorstellung, daß die Noxe das Spinalganglion als Anstifter des ganzen Geschehens vom Blut her erreiche, zumindest als gleichberechtigt anzuerkennen. Als Eintrittspforte vermutet Levaditi die Mundhöhle.

Hinsichtlich der Vorstellung, daß das Zostervirus aus den primär erkrankten Nerven zur Haut absteige siehe Pette (1942, l. c.).

V. Das Unzutreffende in der bisherigen Vorstellung, und die eigene Auffassung von der Pathogenese des Zoster.

1. Die ganglionären Regulationsstätten nicht ausnahmslos befallen.

Die ganglionären Regulationsstätten, so z. B. das Ganglion spinale bei der Gürtelrose des Rumpfes, sind, wie bereits mehrfach betont, zwar erdrückend häufig ergriffen, jedoch nicht ausnahmslos. Damit fällt aber die erste Stütze der Anschauung, daß der (primäre) Befall des Ganglion spinale die Ursache des (sekundären) Befalles der Rumpfhaut sei.

2. Das gleiche entzündliche Geschehen in den ganglionären Regulationsstätten wie in den sogenannten Erfolgsgeweben.

Der Umstand, daß eine entzündliche Infiltration des Ganglion spinale, wie man ihr z. B. bei Poliomyelitis, Fleckfieber u. a. m. begegnet, durchaus nicht notwendig mit einem Zoster im zugehörigen Dermatom gekettet ist, stellt an sich keinen Gegenbeweis gegen die bisherige Ansicht von der primären Irritation des Ganglion dar; denn es könnte ja für die Entstehung des Zoster eine Spezifität der Irritation gedanklich gefordert werden (s. Wohlwill).

Auch der Umstand, daß beim Zoster selber gegebenenfalls Spinalganglien der Gegenseite und Spinalganglien auch außerhalb des zugehörigen Metamer, meist in geringerem

Ausmaß, ergriffen erscheinen, ließe sich dahingehend deuten, daß nur ein starker Befall der besagten ganglionären Regulationsstätte einen Zoster der Haut zu bewirken imstande sei. Dieser Vorstellung ließe sich selbst die Beobachtung Marinescos und Draganescos einordnen, die 4 Jahre nach Ablauf eines Zosters in den zugehörigen Abschnitten des Nervensystems ziemlich akute entzündliche Veränderungen, sogar mit frischen Blutaustritten, ohne Rezidiv des Zosterausschlages beobachteten.

Gleichwohl halte ich die im Schrifttum herrschende Vorstellung, daß die krankhaften Veränderungen der sogenannten Erfolgsgewebe durch eine Läsion der ganglionäten Regulationsstätten verursacht seien, aus grundsätzlichen Erwägungen für den wunden Punkt der bisherigen These.

Denn es ist zunächst einmal nicht so, daß beim Zoster, etwa der Rumpfwand, im zugehörigen Ganglion spinale eine Entzündung sich abspielt, und im Erfolgsgewebe eine hierdurch bedingte andersartige (!) Störung, etwa eine nichtentzündliche Permeabilitätsstörung in Form eines Ödems, aufscheint.

Es ist also anders als bei der Polyomyelitis acuta anterior, bei der in den ganglionären Regulationsstätten des Vorderhornes eine entzündliche Vernichtung der motorischen Vorderhornzellen statthat, und als deren eindeutige Folge, sekundär, in der Peripherie: in den zugehörigen quergestreiften Muskeln, ein andersartiger (!) Lebensvorgang, nämlich ein degenerativer Zerfall der Neuriten aufscheint.

Beim Zoster handelt es sich vielmehr an beiden Orten: im Ganglion spinale und in den sogenannten Erfolgsgeweben, um die gleiche, gestaltlich faßbare Art von Störung: um ein entzündliches Geschehen. Schon aus diesem Grunde und im Zusammenhalt mit dem gelegentlichen Freibleiben des Ganglion spinale liegt ein beigeordneter hämatogener entzündlicher Befall beider Orte mehr als nahe.

Aus dem Gesagten leuchtet die Deutung des zosterischen Befalles des Ganglion spinale im Sinne einer Poliomyelitis posterior, wie dies im Schrifttum (Head und Campbell u. a.) geschehen ist, nicht ein. Immerhin steckt in der Gegenüberstellung ein gewisser verwendbarer Kern insofern, als die beiden Regulationsstätten gegensätzliche (sensorische, motorische) Funktion ausüben; auch insofern, als der ganglionäre Befall beim Zoster des Rumpfes auf ein bestimmtes Gefäßgebiet (arteria intercostalis) in gleicher Weise wie die Poliomyelitis anterior spinalis (arteria spinalis anterior) sich beschränkt und Schuld trägt an bestimmten nervösen Störungen im Erfolgsgewebe so wie die Poliomyelitis anterior.

3. Die Irritation von Ganglienzellen führt nicht zur Entzündung der sogenannten Erfolgsgewebe.

Die zweite grundsätzliche Erwägung, weshalb ich mich der Ansicht verschließe, daß der zosterische entzündliche Befall der sogenannten Erfolgsgewebe durch eine primäre Irritation von Ganglien, selbst wenn sie entzündlicher Natur wäre, zustande käme, ist die, daß die endogene Entzündung eines Gewebes ganz allgemein nicht durch Irritation zugehöriger Ganglienzellen, also nicht neural, sondern hämatogen (gegebenenfalls fortgeleitet lymphogen) entsteht; gewiß nicht ohne jegliche Beteiligung des peripheren Nervengewebes, denn hämatogene Noxen setzen sich in den Geweben auf dem Weg über die innervierte terminale Strombahn (Ricker) fest, sei es über das gemeine Kapillarnetz, sei es über die vasa vasorum in der Wandung von Gefäßen. Doch ist hierbei das Endnetz der Lebensnerven in den Erfolgsgeweben ebensowenig wie in den Ganglien Anstifter des Geschehens, sondern nur mitergriffen.

Die im bisherigen Schrifttum herrschende Vorstellung, daß die zosterische Entzündung der sogenannten Erfolgsgewebe durch eine Ganglionitis, also neural, verursacht sei, sah sich genötigt, die zosterische Entzündung der Ganglien anders, nämlich hämatogen, zu erklären. Wenn sie die Ganglionitis auf eine Irritation übergeordneter neuraler Regulationsstätten hätte beziehen wollen, wäre sie jedenfalls, ganz abgesehen von dem Mangel an regelmäßig bestätigenden, histopathologischen Befunden, gedanklich in eine Sackgasse geraten.

4. Der Befall des Ganglion spinale nicht die Ursache des Zoster, aber mitbeteiligt am klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung.

Wenn ich mehrfach betont habe, daß der entzündliche Befall der ganglionären Regulationsstätten dem entzündlichen Befall der sogenannten Erfolgsgewebe nur beigeordnet und nicht übergeordnet sei, so will ich damit gewiß nicht sagen, daß die Erkrankung der neuralen Zentren am Gesamtbild der Erkrankung überhaupt keinen Teil hätte. Welchen Teil der Befall des Ganglion spinale am klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung hat, vermag

ich als Pathologe allerdings nicht bündig zu entscheiden. Ich möchte aber glauben, daß er sensible Reiz- und Ausfallserscheinungen erklärt; der Zosterschmerz (der übrigens nach Henoch beim Zoster des Kindes kaum vorkommt) könnte freilich allein schon auf den hämatogenen entzündlichen, schmerzhaften Befall der Haut bezogen werden. Sicher ist, daß die zosterische Erkrankung der Vordersäule des Rückenmarkes Lähmungserscheinungen, z. B. der Bauchmuskeln, verschulden kann. Doch an dem eigentlichen Zostergeschehen im Muskelfleisch: an seiner zosterischen Entzündung, hat sie keinen Teil.

VI. Zosterische Arteriitis und Kapillaritis.

1. im Bereich der Spinalganglien und des Rückenmarkes.

Über die simple Entzündung mit Infiltration und Hämorrhagie hinaus wurde der Befall des Ganglion spinale, wie bereits erwähnt (s. S. 285), wiederholt als infarktartige, hämorrhagische Nekrose beschrieben (Lit. s. Rehdantz), und (in Anbetracht dieses Umstandes eigentlich nicht überraschend, vom Schrifttum freilich nicht weiter gewürdigt) in einschlägigen Fällen eine nekrosierende Arteriitis der versorgenden Schlagaderäste (Wohlwill 1924; Lit. s. Rehdantz) gesichtet, wie sie von der malignen Sklerose (Lit. s. Schürmann), von der Arteriitis rheumatica (Lit. s. Klinge), von der Thrombangitis obliterans (Lit. s. Jäger), von der Gefäßerkrankung bei chronischer Streptokokkensepsis (Lit. s. Siegmund) und vor allem von der Periarteriitis nodosa (Lit. s. Gg. B. Gruber) her als Erscheinungsform der hyperergischen Arteriitis (Rössle) geläufig ist. Dergestalt betrachtet steht in Zosterfällen dieser Art am Beginn des pathischen Geschehens in der ganglionären Regulationsstätte nicht nur ein neurotroper Befall des Hüllgewebes der Ganglienzellen, sondern ein hämatogener, angiotroper Schaden an den zuführenden Schlagaderästen, den ich hier wie sonst (1951, l. c., S. 87—88) als Läsion der innervierten terminalen Strombahn (Ricker) deute.

Ich habe dabei vor allem die innervierte kapilläre Strombahn: das neurovaskuläre Endnetz, vor Augen. Ihre entzündliche Läsion mit Störungen der Permeabilität führt zur Kapillaritis, die an arteriellen Gefäßen, soweit sie vasa vasorum besitzen, als Arteriitis in Erscheinung tritt. Ricker hat mehr die kleinen und kleinsten Arterien, die keine vasa vasorum aufweisen, vor Augen; die Art ihrer entzündlichen Läsion steht jener der Kapillaren nahe.

Die von Entzündung gefolgte Läsion des neurovaskulären Endnetzes gerade in der Wand arterieller Gefäßäste in Form einer Arteriitis ist, wie das Schrifttum lehrt, beim Zoster nicht die Regel. Sie geht übrigens mit einer entzündlichen Läsion des gemeinen Kapillarnetzes im Ganglienbereich Hand in Hand, und zumeist beherrscht diese nach den Schilderungen des Schrifttums allein das Bild: sie ist ausgezeichnet durch die Ausschwärmung zahlreicher polymorphkerniger Leukozyten ins Gewebe, deren Kerne, offenbar rasch, staubförmig zerfallen, so wie dies Rössle als Merkmal hyperergischer Entzündung beim Arthusschen Phänomen hervorgehoben hat. Im Schrifttum über den Zoster wurde diese eigenartige leukozytäre Infiltration wiederholt fälschlich als eitrige Entzündung bezeichnet, obwohl ihr Einschmelzungsvorgänge im Gewebe fremd sind.

Nicht nur eine nekrosierende Arteriitis wurde in den Spinalganglien beim Zoster gesichtet, sondern auch andere Formen der Arteriitis, so eine Endarteriitis und Panarteriitis ohne fibrinoide Nekrose (Lit. s. Rehdantz). Wieweit diese Unterschiede durch verschiedenes Alter der Entzündung, durch verschiedene Reaktionslage des befallenen Organismus und andere, wechselnde Momente mehr bedingt sind, läßt sich im Einzelfall wohl erst nach sorgfältigem Abwägen beurteilen. Das Alter der Veränderungen allein macht gegebenenfalls den Unterschied gewiß nicht aus.

Arteriitische Veränderungen, insbesondere in Form einer Endarteriitis obliterans, wurden beim Zoster auch im Rückenmark und in den Rückenmarkshäuten (Lit. s. Rehdantz) beschrieben, wobei gegebenenfalls klinisch das Krankheitsbild einer Meningomyelitis bestand.

2. im Bereich der sogenannten Erfolgsgewebe.

Die Arteriitis, die beim Zoster ganglionäre Regulationsstätten befällt, ist zwar kein Ausdruck für einen neurotropen Befall von Nervenzellen, aber doch ein Ausdruck dafür, daß die Zosternoxe mit einer gewissen Vorliebe in der innervierten terminalen Strombahn gerade bestimmter Ganglien sich festsetzt; für eine unterschiedliche Beschaffenheit der innervierten terminalen Strombahn in den verschiedenen Geweben und Organen hat sich Ricker ausgesprochen. Doch ausschließlich neurotrop in diesem Sinne ist die Zosternoxe keineswegs.

Eine nekrosierende (destruierende) Arteriitis ist nämlich beim Zoster nicht nur im Ganglion spinale, sondern wie bereits erwähnt mehrfach auch in den sogenannten Erfolgsgeweben: in der Haut (Wohlwill) sowie im Auge (Meller 1923) beschrieben worden (Lit. s. Rehdantz). Auch eine Beobachtung von Curschmann und Eisenlohr (1884, l. c., Fall 1) möchte ich für einschlägig halten und als Periarteriitis nodosa deuten. Einen außergewöhnlichen Fall von Periarteriitis nodosa mit den Erscheinungen eines Zoster oticus haben schließlich Maybaum und Druss mitgeteilt.

Aus der Arbeit ist in keiner Weise ersichtlich, welche Beziehungen zwischen Arteriitis und Zoster die Untersucher angenommen, und ob sie aus ihrer Beobachtung besondere Folgerungen in bezug auf die Pathogenese des Zoster gezogen haben. Einen Zusammenhang der Labyrinthitis mit der Arteriitis halten sie für möglich.

Ich selber habe soeben in meiner Arbeit „Über das Wesen des Zoster" (Virchows Archiv, im Druck) über einen Zoster der Lenden- und Gefäßgegend mit einer disseminierten Arteriitis ganz vom Typus der Periarteriitis nodosa berichtet und die Gefäßerkrankung ohne jede Einschränkung als zosterische Arteriitis gewertet.

Demnach spitzt sich die Frage nach der Pathogenese des Zoster für Fälle dieser Art sogar zur Frage zu, wie es zur disseminierten Arteriitis, also zur entzündlichen Läsion verstreuter, jedoch im Bereich eines Metamer gelegener neurovaskulärer Endnetze (= innervierter kapillärer vasa vasorum) im äußeren Mantel der Gefäße kommt.

Nach dem vorhin Gesagten versteht es sich, daß diese auf Sonderfälle bezügliche Frage nicht grundsätzlich verschieden von jener sein kann, wie es beim gewöhnlichen Zoster, beim Zoster des Alltags, zur disseminierten, von Entzündung gefolgten Läsion der ubiquitären innervierten Kapillarnetze der sogenannten Erfolgsgewebe eines Metamer in Form einer Capillaritis komme.

Es ist übrigens nicht ausgemacht, daß die zosterische Entzündung eines Gewebes als seine sofortige Antwort auf die soeben mit dem Blute herangeschaffte Zosternoxe zu deuten ist. Das trifft nur dann zu, falls das Zostervirus während der Inkubation in einem bisher nicht aufgedeckten Primärherd ausgebrütet wird, um nach erlangter Reife mit entzündungserregenden Eigenschaften versehen hämatogen verstreut zu werden. Denkbar wäre nämlich vorerst auch, daß sich das in den Körper eingedrungene Virus sogleich hämatogen an den Orten des Befalles festsetzt, hier ausgebrütet wird, um nach erlangter Reife am gleichen Orte entzündungserregende Eigenschaften zu entfalten. Diese zosterische Entzündung wäre dann im Grunde genommen an sich nicht hämatogen; freilich würde auch sie Gestalt über die Läsion der innervierten terminalen Strombahn annehmen.

VII. Die Erscheinung der Metamerie des Zoster.

1. Das Zosterfeld des Brustkorbes ein bestimmtes Gefäßgebiet bzw. Gefäßnervengebiet.

Aber auch wenn unsere Darstellung glaubhaft macht, daß bei einer typischen Gürtelrose ganglionäre Regulationsstätten und sogenannte Erfolgsgewebe ohne Über- und Unterordnung vom Blut her in die gleiche Entzündung versetzt werden, so bleibt doch die eindrucksvolle, einer Erklärung bedürftige Tatsache bestehen, daß sich eine vom Blut her wirkende Schädlichkeit im Befall auf ein Metamer beschränkt. In dieser Hinsicht erscheint bemerkenswert, daß der Umfang des beim Zoster gestörten Gefäßgebietes bei einer typischen Gürtelrose der Brustkorbgegend das Ausbreitungsgebiet der zugehörigen Arteria intercostalis umfaßt: diese versorgt die sogenannten Erfolgsgewebe des Rumpfwandmetamer sowie das metamerale Spinalganglion, das metamerale Grenzstrangganglion und die metamerale Seitensäule des Rückenmarkes. Dieses Ausbreitungsgebiet ist beim Zoster entweder zum Teil, oder zur Gänze von Entzündung befallen, selten hingegen die im gleichen Querschnitt des Rückenmarkes gelegene Vordersäule, die mit Blut von einer ganz anderen Schlagader, nämlich von der Arteria spinalis anterior her beliefert wird. Damit stimmt die klinisch beobachtete Tatsache gut überein, daß die Leistung der metameralen, der Willkür unterworfenen Muskelmasse in der Regel nicht gestört erscheint.

Gegebenenfalls, im ganzen aber selten grob, kann die Entzündung beim Zoster der Rumpfwand auch auf das Gefäßgebiet der Vordersäule des Rückenmarkes übergreifen. Die Natur hält sich auch hier nicht unter allen Umständen an bestimmte scharfe Grenzen, und eine Art

geläufiger Willkür ist selbst innerhalb des Gebietes der Arteria intercostalis schon allein in dem Befall sozusagen wahllos verstreuter Gefäßstrecken als Ausdruck des „Rätsels des Herdförmigen" zu erblicken.

2. Das Zosterfeld des Brustkorbes im großen ganzen ein anatomisches und funktionelles Metamer.

Das Schwergewicht des Hinweises, daß der Zoster des Brustkorbes das Gebiet der arteria intercostalis umfaßt, ruht vielleicht nicht so sehr auf dem Hinweis, daß hierbei ein bestimmtes Gefäß, als vielmehr auf dem Hinweis, daß hierbei ein bestimmtes Gefäß mit einem bestimmten Gefäßnervengebiet (= das Nervengeflecht, das den Gefäßbaum der arteria intercostalis umspinnt) befallen wird, der als vegetativer efferenter Schenkel zusammen mit einem allgemein angenommenen vegetativen afferenten Schenkel (dessen Nervenzellen im Ganglion spinale liegen) die Gewebe eines bestimmten Körpergebietes kreisförmig zu einer anatomischen und funktionellen Einheit zusammenfaßt.

Das Gefäßgebiet, das beim Zoster des Brustkorbes befallen wird, birgt außer diesem, in vorliegendem Zusammenhang vielleicht bedeutsamsten, rein vegetativen neuralen Kreis noch andere neurale Reflexbögen, so einen zerebrospinalen afferenten Schenkel (dessen Nervenzellen gleichfalls im Ganglion spinale liegen), der sich mit dem vegetativen efferenten Schenkel zu einem zerebrospinal-vegetativen Reflexbogen schließt. Das Schrifttum über Einzelheiten siehe bei Clara (1942).

Dieser Hinweis auf bestimmte Reflexbögen und neurale Kreise im Zostermetamer will das hämatogene entzündliche Geschehen beim Zoster keineswegs als einen metameralen reflektorischen Vorgang hinstellen; er will nur sagen, daß der Befall eines Metamer durch die Zosternoxe auf einer lebendigen, innigen Verknüpfung und Zusammengehörigkeit seiner Gewebe beruht, und daß sich diese Verknüpfung auch durch die Reflexbögen und neuralen Kreise, die im Metamer stecken, kundtut.

3. Das Zosterfeld des Gesichtes eine Art funktionelles Metamer.

Diese Art der Betrachtung läßt sich, wie ich vermute, mit den nötigen Abänderungen auch auf den Zoster des Gesichtes anwenden, was freilich noch der Bestätigung durch weitere Ergründung bedarf.

Der Reflexbogen, den ich meine, würde für den Zoster ophthalmicus als afferenter Schenkel allemal über das Ganglion Gasseri und als efferenter Schenkel allemal über das Ganglion cervicale superius laufen, in deren Bereich die tragenden Nervenzellen des Bogens lägen, so wie beim Zoster des Rumpfes die tragenden Nervenzellen des Reflexbogens seines Metamer einerseits im Ganglion spinale, andererseits im vegetativen Grenzstrangganglion liegen. Es ist beim Zoster ophthalmicus jedoch nicht so, daß das metamerale Gebiet von einem eigenen, gesonderten Gefäß gespeist wird; denn beim Zoster im Gebiet des dritten Trigeminusastes z. B. ist es so, daß das Ganglion semilunare Gasseri von einem Ast der Arteria carotis interna, das Hautgebiet hingegen von der Arteria maxillaris externa, also von einem Ast der Arteria carotis externa, gespeist wird. Ich möchte jedoch glauben, daß hierdurch eine tatsächlich bestehende metamerale Zusammengehörigkeit des Gefäßnervengebietes, das beim Zoster im Gebiet des dritten Trigeminusastes beteiligt ist, nur verschleiert wird; denn die vasomotorischen Ursprungszellen des Gebietes liegen aller Wahrscheinlichkeit nach in einer bestimmten Höhe des Rückenmarkes metameral beisammen, verknüpft mit einem bestimmten metameralen Anteil der freilich höhergelegenen Radix spinalis der Endkerne des Trigeminus, und das zusammengehörige efferente Bogenbüschel läuft nur, sich aufsplitternd, anatomisch getrennte Gefäßstrecken entlang, versorgt aber doch ein zusammengehöriges metamerales Ziel; so ähnlich, wie etwa die Fasern jenes zusammengehörigen Hautgebietes (Dermatomes), das Daumen und Zeigefinger umfaßt, dem Metamer C VII entstammen, jedoch anatomisch getrennte Nervenbahnen benützen, um an ihr Ziel zu gelangen, insofern als sie volar im Nervus medianus, dorsal im Nervus radialis stecken.

4. Die Deutung des Zoster als Befall eines Metamer, und auch andere Deutungen des Schrifttums nur bedingt gültig.

Die im vorstehenden angebotene Art von Deutung der offenbar biologischen Zusammengehörigkeit der Gewebe, die vom Zoster metameral befallen werden, will ich nicht stur verstanden wissen.

So ist z. B. im Brustwandmetamer, das von der arteria intercostalis gespeist wird, auch ein zerebrospinaler efferenter Schenkel enthalten, dessen Nervenzellen in der Vordersäule des Rückenmarkes liegen, die von der arteria spinalis anterior versorgt wird. Auch greift beim Zoster des Rumpfes im Rückenmark die Entzündung gegebenenfalls auf die Vordersäule, also auf das Gebiet

der arteria spinalis anterior über. Das nimmt gewiß nicht wunder in Anbetracht der mannigfachen nachbarschaftlichen Zusammenhänge und Überschneidungen, denen man an den verschiedensten Gefäß- und Nervengebieten begegnen kann, sowie in Anbetracht des auch sonst in der Pathologie vielfach zu beobachtenden, förmlich willkürlichen Übergreifens entzündlicher Vorgänge aus einem bestimmten Gefäß- oder Nervenfeld auf ein Nachbargebiet.

Dieser Vorbehalt gilt nicht nur für die hier angebotene Deutung der regionären Beschränkung des Zosterbefalles, etwa auf ein bestimmtes Gefäßnervengebiet.

Die alte schlichte Auffassung der Gefäßtheorie (s. Pfeiffer 1887, Chevallier 1922 u. a.) läßt man bekanntlich im Schrifttum überhaupt nicht gelten. Ein Kenner des Gegenstandes wie André-Thomas (1931) hat sie freilich nicht völlig abgelehnt.

Der besagte Vorbehalt gilt vielmehr in gleicher Weise auch für die im Schrifttum am häufigsten vertretene Anschauung, daß der Zosterbefall sich jeweils auf ein bestimmtes Nervengebiet beschränke. Auch die Auffassung des Zoster als einer Neuro-Ganglio-Radiculo-Myelitis (Wohlwill 1936), die zwar richtig alle beim Zoster entzündungsfähigen neuralen Orte zusammenfaßt, trifft jeweils in diesem oder jenem Punkte nicht zu.

Im Schrifttum wird gegebenenfalls hervorgehoben, daß die Anordnung des Zosterausschlages zwar nicht genau dem Verlauf der Nerven, wohl aber genau dem Verlauf der anästhetischen Zonen bei Syringomyelie, und ziemlich genau den hyperästhetischen Zonen (Headschen Zonen) entspreche (Schönfeld, l. c., S. 52).

Ich glaube, man sollte im Grunde genommen die offenbar innere Zusammengehörigkeit und Zugehörigkeit der Gewebe eines jeweils vom Zoster befallenen Körpergebietes nicht so bestimmt kennzeichnen, wie dies im Schrifttum und zum Teil auch in vorstehender Darstellung geschehen ist. Die Kennzeichnung sollte vielmehr in Berücksichtigung unseres vorerst ja doch nur unzureichenden anatomischen und physiologischen Einblickes in den Gegenstand viel allgemeiner und vager vorgenommen werden, etwa wie folgt: die vorgestellte innere lebendige Zusammengehörigkeit und Zugehörigkeit der Gewebe eines vom Zoster befallenen Körpergebietes beeindruckt den gestaltlichen Betrachter einmal, im großen ganzen oder auch nur annähernd, als Versorgungsgebiet eines bestimmten Nerven, eines bestimmten Ganglion, einer bestimmten Wurzel, ein andermal im großen ganzen als bestimmtes Gefäßgebiet und wieder ein andermal im großen ganzen als bestimmtes Gefäßnervengebiet; aber vollkommen stimmt dieser Eindruck zu wiederholten Malen nicht, offenbar weil es sich oftmals um mehr minder funktionelle Zusammengehörigkeiten handelt und diese dem unüberblickbaren Wechsel des Lebens unterworfen, sowie überhaupt vorerst nur ungenügend erforscht sind.

VIII. Die Erscheinung des Zoster regionalis, des Zoster duplex, der aberrierenden Zosterbläschen und des Zoster generalisatus.

1. Der Zoster regionalis eine Art isolierter Organbefall.

Die Erscheinung, daß beim Zoster die hämatogene Schädlichkeit so häufig in einem einzigen Metamer sich festsetzt, obwohl, wie die ärztliche Erfahrung lehrt, so gut wie alle Dermatome, wenn auch in ungleichmäßiger Häufigkeit, zosterfähig sind, läßt sich beim heutigen Stande unseres Wissens naturgemäß nicht bündig erklären, aber doch einigermaßen verständlich machen.

Man darf zunächst vielleicht annehmen (s. oben), daß die Gewebe eines metameralen Dermatomes biologisch zusammengehören, wie ein Organ, und daß es mit eine Eigentümlichkeit der Zosterschädlichkeit ist, sich gegebenenfalls auf ein Organ beschränkt (organmäßig) festzusetzen. Man darf wohl weiter annehmen, daß die Dermatome biologisch sich voneinander unterscheiden, und daß der Befall jeweils eines bestimmten Dermatomes sich aus den günstigsten Bedingungen zur Ansiedelung erklärt, die gerade sein Boden im gegebenen Augenblick geboten hatte. Zur Unterstützung dieser Annahme trägt vielleicht der Umstand bei, daß zwei Dermatome auch dann, wenn sie sich nicht so unterscheiden wie etwa Stirn und Lippe, gleichwohl grundverschieden sein können; das zeigen besonders eindrucksvoll die Beobachtungen F. Hofts und v. Bergmanns von der Fettsucht eines in den Handrücken verpflanzten Bauchhautstückes, die zur selben Zeit wie die Fettsucht der Bauchdecke, von der das Hautstück stammte, in Erscheinung trat[1]).

Daß die hämatogene Ansiedelung jeweils einer bestimmten Schädlichkeit sich im gegebenen Fall auf ein, gewissermaßen metameral zusammengehöriges Gewebsgebiet, d. h.: auf ein Organ oder einen bestimmten Organteil beschränken kann, ist übrigens kein Sonderrecht des Zoster; das lehrt vielmehr die alltägliche ärztliche Erfahrung an vielen hämatogenen Schädigungen, so z. B. hinsichtlich der unterschiedlichen hämatogenen Tuberkuloseformen, hinsicht-

1) Ein überpflanztes Hautstück kann allerdings, ohne sozusagen seinen Charakter zu verlieren, auch zusätzliche, dem neuen Milieu förmlich entlehnte Eigenschaften annehmen, wie eine weitere einschlägige Beobachtung F. Hoffs (1953) lehrt.



lich der hämatogenen Osteomyelitis u. a. m. In allen diesen Fällen sprechen wir von Disposition im Sinne besonders günstiger Ansiedelungsbedingungen.

(Die vorgefaßte Meinung, daß bei hämatogener Entstehung des Zoster gerade doppelseitige und über den ganzen Körper verbreitete Zosteren das gewöhnliche Krankheitsbild sein müßten [Schönfeld], kann sich demnach auf gültige Regeln der allgemeinen Pathologie keineswegs berufen.)

2. Zoster duplex. Aberrierende Zosterbläschen. Zoster generalisatus.

Aus der Konstellation der Faktoren (Tendeloo) erklärt sich ganz allgemein Willkür wie Regel jeglichen hämatogenen Befalles.

So beschränkt sich auch beim Zoster der Haut der Befall des Nervengewebes häufig genug, wie in früheren Abschnitten vorliegender Arbeit ausgeführt nicht auf die zugehörigen Segmente, abgesehen davon, daß der Befall in den zugehörigen Segmenten gegebenenfalls ausbleiben kann. Aber auch der Zoster der Haut selbst tritt zu wiederholten Malen nicht als Zoster regionalis, sondern als Zoster duplex und Zoster triplex auf, ja gegebenenfalls schließt sich an einen zunächst örtlich beschränkten Zoster in zeitlichem Abstand ein Zoster generalisatus an. Vereinzelte, im Umkreis oder in weiter Entfernung vom regionären Zosterfeld mit ihm gleichzeitig auftretende Bläschen (sogenannte aberrierende Zosterbläschen) sind überdies keineswegs selten.

Den Umstand, daß der Zoster mit überwiegender Häufigkeit ein einziges Metamer befällt, erklärt man im Schrifttum allem Anschein nach auch mit dem sofortigen Eintritt einer Unverletzlichkeit (Immunität) des übrigen Körpers, vermutlich so wie das Phänomen des einzigen Primäraffektes bei gewissen Infektionskrankheiten. In Verfolgung derartiger Gedankengänge ließe sich der Zoster generalisatus denkbarerweise so ähnlich wie eine miliare (generalisierte) Aussaat (Miliartuberkulose) im Anschluß an eine hämatogene Organerkrankung (z. B. Knochentuberkulose) deuten als örtliche Anreicherung der Zosternoxe im ursprünglichen Zosterfeld mit nachfolgender, hämatogener Ausschwemmung und verstreuter Festsetzung in den Geweben, nach stattgehabter Umstimmung der Reaktionslage des Körpers.

IX. Grundsätzliche Übereinssimmung der histopathologischen Befunde beim sogenannten idiopathischen und beim sogenannten symptomatischen Zoster.

Das Schrifttum über die Histopathologie des Zoster zeigt, daß schon allein hinsichtlich des Befalles der Spinalganglien eine grundsätzliche Übereinstimmung zwischen dem sogenannten idiopathischen und dem sogenannten symptomatischen Zoster besteht. Es handelt sich um ein entzündliches Geschehen hier wie dort. Das gleiche gilt, wie ich betonen möchte, hinsichtlich des Befalles der sogenannten Erfolgsgewebe.

Zoster bei Leukämie. Damit unvereinbar mutet der leukämische Befall der Spinalganglien beim Zoster der an Leukämie Erkrankten an, und vor allem erscheint die Häufigkeit des Zoster insbesondere des Zoster generalisatus gerade bei der Leukämie im Schrifttum ungeklärt.

In Anbetracht unserer Auffassung, daß der Zoster ein hämatogenes entzündliches Geschehen sei, darf wohl darauf verwiesen werden, daß in der Leukämie etwas Entzündliches steckt, nicht nur in der akuten Leukämie, die vorwiegend als Reaktion des leukopoetischen Gewebes auf infektiöse Reize (s. F. Hoff) gewertet wird, sondern auch in der chronischen Leukämie mit ihrer mannigfaltigen Gefäßschädigung und ihren mannigfachen toxisch-entzündlich anmutenden Kreislaufstörungen in Form von Blutung, Nekrose und geschwürigem Zerfall, nicht zuletzt in Form der nekrotischen Keile in der Milz, denen eine leukämische Arteriitis und Phlebitis mit nachfolgender Thrombose (W. Schulz, Lit.) zugrunde liegt. Hierher gehören offenbar auch mannigfache Gefäßwandveränderungen (Verquellung, Nekrose und leukämische Infiltration) im Gehirn bei Leukämie (Ludwig, Bodechtel, Lit., Baló.) Bemerkenswert erscheint in dieser Hinsicht, daß in allen Fällen von Zoster bei Leukämie in den Spinalganglien nicht nur alltägliche, auch ohne Zoster begegnende leukämische Infiltrate, sondern überdies, so wie auch sonst beim Zoster, Blutungen mit und ohne Nekrose gesichtet wurden. Zweifellos gehört hierher das periganglionäre Hämatom im Fall Freunds (Zoster generalisatus, s. oben) sowie die vernarbende hämorrhagische Nekrose, die Head und Campbell bei einem Fall von myeloischer Leukämie mit regionärem Zoster der Brusthaut im zugehörigen Spinalganglion beschrieben haben. In diesem Zusammenhang darf wohl auch die terminale Endocarditis verrucosa bei Leukämie ihre Erwähnung finden (s. auch unter „Zoster bei Karzinom", s. unten). Die phlebitischen Veränderungen in der Haut eines von mir beobachteten Falles von Zoster generalisatus bei Leukämie (Virchows Arch., l. c., Fall 7) sind nicht von leukämischer Beschaffenheit, so wie ja überhaupt die mannigfaltigen Hautveränderungen bei der Leukämie zwischen leukämisch im engen Sinn und entzündlichen Veränderungen schlechtweg wechseln (Lit. s. Arzt und Fuhs).

Von klinischer Seite (s. F. Hoff, R. Klima) wird seit langem von der Leukämie die Anfälligkeit für entzündliche Erkrankungen, die mit fortschreitendem Leiden immer auffälliger wird, betont, und nach Klima (l. c.) bestimmen im Spätstadium der Leukämie entzündliche Komplikationen, wie rezidivierende Pneumonie, Erysipel und andere, den weiteren Verlauf. Der allgemeinen Ansicht freilich, daß diese Erscheinung auf eine verminderte Abwehrkraft von seiten der weißen Blutkörperchen zurückzuführen sei, habe ich aus mannigfachen Gründen nie recht zugeneigt, schon z. B. in Anbetracht der obenerwähnten nekrotischen Keile der Milz und der nicht ganz seltenen Knochennekrosen. Das Licht, das der Zoster auf die Erscheinungen wirft, bestärkt mich darin, sie als Ausdruck einer (humoralen und geweblichen) Neigung und Bereitschaft zur Entzündung zu deuten.

Zoster bei Lymphosarkom und Lymphogranulom. Ähnlich könnten die Dinge bei den Fällen von Lymphosarkom und Lymphogranulom mit Zoster in Anbetracht der nahen Beziehungen zwischen Leukämie, Lymphosarkom und Lymphogranulom liegen (Lit. s. Rehdantz), wobei die Arteriitis mit infarktartiger Nekrose, die Nyáry bei einem Fall von Lymphogranulom mit Zoster der Hals- und Schultergegend im zugehörigen Spinalganglion gesichtet hat, von besonderem Interesse erscheint.

Zoster bei Tuberkulose und Lues. Gut zu verstehen ist unseres Erachtens die Häufigkeit des Zoster bei der Tuberkulose und Lues, insbesondere bei der Paralysis progressiva, in Anbetracht der großen Ausbreitung entzündlicher, oftmals arteriitischer Veränderungen bei diesen beiden Krankheiten. Der Befall der Spinalganglien scheint hierbei histologisch kein anderer zu sein als sonst, und gleichfalls mit hämorrhagischen Nekrosen, gegebenenfalls mit Endarteriitis (Head und Campbell, Fall 10 und 11), einherzugehen.

Zoster beim Karzinom. Schwierigkeiten könnte unserer Vorstellung vom Wesen des Zoster lediglich eine Beobachtung Wohlwills (1924, Fall 7) machen, insofern als er in einem Fall von Carcinoma ventriculi mit Zoster der rechten Brustseite die zugehörigen Spinalganglien als völlig frei und nur den vorderen Ast eines zugehörigen nervus intercostalis von Krebsgewebe ergriffen befand. Dem stehen im Schrifttum (Lit. s. Rehdantz) freilich fünf andere sezierte Fälle von Karzinom mit Zoster gegenüber, in denen die zugehörigen Spinalganglien ausnahmslos entzündliche Infiltrate mit Blutaustritten, ja sogar mit hämorrhagischer Nekrose, aufwiesen.

Dem vom Krebs befallenen menschlichen Körper ist in der Zeit knapp vor dem Tod eine entzündliche Reizlage keineswegs fremd, wie schon allein die beim Karzinom recht häufige terminale Endocarditis verrucosa (Lit. s. Eger) lehrt; Endocarditis verrucosa aber ist immer wieder einmal mit verstreuten entzündlichen Vorgängen, sei es in Form einer spärlich disseminierten Arteriitis (s. Klinge), sei es nach meiner (unveröffentlichten) Erfahrung in Form einer sogenannten embolischen Herdnephritis, die Schrumpfherde hinterläßt, vergesellschaftet.

Zoster nach Arzneibehandlung (Arsenzoster, Hutchinson [1886]) und nach Röntgenbestrahlung. Eine betonte Wirkung auf die Gefäße (und Nerven) eignet auch den Arzneimitteln (z. B. dem Arsen) und den Röntgenstrahlen, nach deren Anwendung symptomatischer Zoster beobachtet wird.

Bei der Aufzählung jener Krankheiten, bei denen Zoster öfter auftritt (s. S. 280), habe ich bereits hervorgehoben, wie häufig es sich um eine verbreitete Schädigung des Gefäß- und Nervensystems handelt. Hierzu kommt, daß ich bei meinen Untersuchungen über den Zoster innerer Organe (Virchows Arch., im Druck) eine Art angitischer Diathese in so gut wie allen Fällen von Zoster in eindrucksvollem Ausmaß gesichtet habe.

X. Zur Frage des Zostervirus.

Wenn wir das Wesen des Zoster in einem entzündlichen Geschehen erblicken und die anatomischen Befunde, wie dargelegt, in diesem Sinne deuten, ergibt sich in Anbetracht einer gewissen Übertragbarkeit des Zoster selbst (s. S. 298), jedenfalls in Anbetracht der weitgehenden morphologischen Ähnlichkeit des Zoster mit den sicher ansteckenden Varicellen und dem sicher übertragbaren Herpes, am Ende unserer Betrachtung von selbst die Frage, ob sich bei der Gürtelrose eine bestimmte exogene Noxe, in Anbetracht der Ähnlichkeit mit dem Herpes und mit den Varicellen also ein bestimmtes Virus auf einem durch sehr verschiedene sogenannte Grundkrankheiten zustande gekommenen günstigen Boden (oder auch ohne diese Vorbereitung durch ein Grundleiden) festsetzt und auswirkt, oder ob es bei unterschiedlichen sogenannten Grundkrankheiten bzw. überhaupt bei einer gewissen Konstellation innerer Faktoren, zur Entwicklung und Entfaltung bestimmter selbstvermehrungsfähiger Stoffe körpereigener Zellen kommt. Diese Frage läßt sich bei dem derzeitigen Stand der Virusforschung (Lit. s. Weidel, Schramm)



gewiß nicht auch nur mit einiger Sicherheit entscheiden, und sie ist vielleicht für die Pathogenese des Zoster, soweit wir sie hier beleuchtet haben, vorerst nicht in jedem Punkte unbedingt von Wesen.

Die Tatsachen, die hinsichtlich des Auftretens des Zoster bekanntgeworden sind, lassen sich freilich, wie ich glaube, bei dem derzeitigen Stand unseres Wissens so ähnlich wie für das Herpes simplex-Virus am ehesten durch die Annahme eines fast ubiquitären Zostervirus im Sinne eines Kleinlebewesens erklären, das seine krankmachende Wirkung selten wie aus eigener Kraft, sondern meist begünstigt durch gewisse Grundkrankheiten entfaltet. Diese Annahme schließt nicht aus, daß das Virus gegebenenfalls durch Übertragung, namentlich durch massige künstliche Impfung (s. Kundratitz), ansteckt und krank macht.

Sven Dahl vermutet ähnlich wie bei der Poliomyelitis eine Virusinfektion vom Verdauungskanal her und nimmt einen Ansteckungsweg über afferent-efferente Sympathikusbahnen an. Ich darf daran erinnern, daß der Ansteckungsweg, nämlich die Entstehung der verstreuten Herde im eigentlichen Inneren des Körpers, beim Zoster meines Erachtens jedoch nur hämatogen sein kann.

XI. Die Beziehungen zwischen Zoster, Varicellen, Herpes, Aphthoid und Stomatitis aphthosa.

Mit der Anschauung, daß der Zoster durch eine auf dem Blutweg herangeschaffte, entzündungserregende Schädlichkeit verursacht werde, stimmt unseres Erachtens gut überein, daß die Zosterblase ihre gestaltlichen, selbst feinsten Eigentümlichkeiten mit ganz anderen bläschenförmigen, ansteckenden Haut- und Schleimhautausschlägen teilt, bei denen klinisch eine von ganglionären Regulationsstätten her ausgelöste Entstehung gar nicht ins Auge gefaßt wird, offenbar weil die Anordnung der Bläschen sozusagen wahllos und nicht auf bestimmte Nervengebiete beschränkt erscheint, freilich ohne daß bisher die zu den Bläschen gehörigen ganglionären Regulationsstätten anatomisch hinreichend und sorgfältig gemustert worden wären. Es sind dies vor allem die Varicellen und die Erkrankungen der Herpesgruppe, die, wie ich seinerzeit (1927) gezeigt habe und durch meinen Doktoranden Wutke (1936) näher darlegen ließ, außer dem Herpes simplex (facialis und venereus) die Stomatitis aphthosa und das Pospischillsche Aphthoid der Mund- und Kehlkopfschleimhaut des Kindes umfaßt — eine Auffassung, der Gottron (1938) auf Grund klinischer und experimenteller Beobachtungen zugestimmt hat. Bemerkenswert erscheinen in diesem Zusammenhang vor allem die engen Beziehungen zwischen Zoster und Varicellen (v. Bokay 1892, 1909), insbesondere die im Schrifttum zwar bezweifelte, meines Erachtens jedoch erwiesene Erzeugung von Varicellen, bzw. eines Ausschlages, der sich von Varicellen nicht unterscheiden ließ, durch eine Impfung des Zoster des Erwachsenen auf die Haut des Säuglings und Kleinkindes (Kundratitz 1924, Lipschütz 1925). Danach wären Zoster und Varicellen bis zu einem gewissen Grad altersbedingte unterschiedliche Erscheinungsformen ein und derselben Hauterkrankung; freilich nur im großen und ganzen; denn Zoster kommt auch beim Kinde, wenngleich seltener, vor, und die Varicellen befallen gelegentlich auch Erwachsene. Altersgebunden ist jedenfalls das Aphthoid; ob ausnahmslos, ist vielleicht fraglich.

Das Verhalten der Spinalganglien bei den Varicellen. Der Grund, warum niemand bei den Varicellen und den angeführten herpetischen Hautausschlägen an eine neurogene Verursachung denkt, ist, wie oben betont, offenkundig allein schon der, daß die Anordnung der Bläschen keineswegs dem Ausbreitungsgebiet bestimmter Nerven entspricht.

Bündig ist dieser Schluß freilich nicht; denn der Befall eines kleinen umschriebenen Feldes in einem Ganglion könnte (allerdings nur, wenn ich nicht meinen, sondern den im Schrifttum herrschenden Vorstellungen folge) durch Reizung efferenter vasomotorischer Bahnen sehr wohl eine umschriebene entzündliche Veränderung im Erfolgsgewebe nach sich ziehen. Nötig erscheint in diesem Zusammenhang die Überprüfung der Mitteilung E. Baloghs über entzündliche Veränderungen und Blutungen in der Kapsel der Spinalganglien bei Varicellen.



Balogh hat darüber in der Budapester Ärztegesellschaft 1922 vorgetragen, im deutschen Schrifttum aber findet sich nur ein ganz knapper bezüglicher Bericht ohne Wiedergabe von Einzelheiten. Ich finde eine Überprüfung dieser Befunde nicht etwa hinsichtlich der Entscheidung der Frage für nötig, ob bei den Varicellen ganglionäre Regulationsstätten primär erkranken und die Varicellenbläschen lediglich als Folge dieser Läsion zu werten seien; denn das nehme ich auf Grund meiner Vorstellungen von der Pathogenese des Zoster von vornherein gar nicht an. Wohl aber halte ich einfach die Klärung der Frage für wissenswert, ob nicht, wie beim Zoster, auch bei den Varicellen dem Virus bei seiner hämatogenen Festsetzung in den Geweben eine gewisse Neurotropie eigne. Diese Überprüfung müßte naturgemäß subtil, unter sorgfältiger Berücksichtigung des Headschen Dermatomplanes, erfolgen. Jedenfalls kann man meines Erachtens die Baloghschen Befunde nicht ohne weiteres mit dem Hinweis darauf verkleinern, daß sie inkonstant seien und nicht die Spinalganglien selbst, sondern ihre Kapsel betrafen (Wohlwill). Beides gilt auch hinsichtlich des Zoster, wenngleich gewiß nicht im gleichen Maß.

Nötig erscheint darüber hinaus überhaupt die Erweiterung unserer Kenntnisse über innere Organbefunde bei den Varicellen. Varicellenbläschen treten nicht nur in der Haut, sondern auch in Schleimhäuten (Mundschleimhaut, Kehlkopfschleimhaut, Bindehaut des Auges, Schleimhaut des Genitale, Schleimhaut der Harnröhre [s. Rolly]) auf. Besonders bemerkenswert ist in dem in Rede stehenden Zusammenhang die varicellöse (meist hämorrhagische) Nephritis (in 2% der Fälle, Rolly) sowie seltene Verwicklungen in Form von Magen-Darmblutungen, enzephalitischen und choreiformen Zuständen, Polyarthritis (Rolly).

Das Verhalten der Spinalganglien beim Herpes. Der Herpes febrilis, etwa bei einer Pneumonia crouposa, ließe sich, analog wie beim Zoster, als hämatogene Ansiedlung des Herpesvirus deuten. Ähnlich könnten die Dinge liegen beim Herpes sexualis, also bei jenem Herpes facialis, der im Anschluß an gewisse Vorgänge im Bereich der Geschlechtsorgane, z. B. im Zusammenhang mit der Menstruation, auftritt. Den Vorstellungen zufolge, die im Schrifttum herrschen, wäre hier ein reflektorisches Geschehen nicht ausgeschlossen. Bei einem rezidivierenden Herpes sexualis erscheint möglich, daß das Herpesvirus bereits örtlich siedelt, und die Vorgänge in den Geschlechtsorganen humoral zur Entfaltung seiner entzündungserregenden Eigenschaften führen. Der Herpes labialis läßt sich auf den Menschen auch unmittelbar, etwa durch einen Kuß und ähnlich der Herpes venereus durch den Geschlechtsverkehr, übertragen, aber es vergeht einige Zeit, meist eine Inkubation von einem bis mehreren Tagen, bis die Bläschen aufschießen; genau so verhält es sich im Tierversuch. In diesen beiden Fällen könnte die Ansteckung als Einimpfung des Virus in die Schleimhaut mit Entfaltung der krankmachenden Wirkung des Virus unmittelbar am Impfort gedeutet werden. Doch erscheint es möglich, daß der Gewebsbefall, also vor allem die Bläscheneruption, auch in diesen Fällen erst nach Eindringen des Virus ins Blut vom strömenden Blut her erfolgt.

Für diese Vorstellung kann man geltend machen, daß sich am Auge des Kaninchens nach intravenöser Beimpfung mit Herpesvirus, ohne örtlichen Eingriff an der Hornhaut, eine herpetische Keratitis entwickelt, offenbar infolge einer besonderen Affinität des Herpesvirus zum Hornhautgewebe (Doerr und Schnabel).

Es erschiene, wenn man Vorstellungen folgen wollte, die im Schrifttum herrschen, die ich freilich nicht teile, vorerst gedanklich möglich, daß der Ansteckungsvorgang doch reflektorisch, afferent-efferent über ganglionäre Regulationsstätten abläuft, dies um so mehr, als Teague und Goodpasture am Kaninchen im Anschluß an die Übertragung einer im Versuch erzeugten Keratitis herpetica auf die Haut des Tieres das Aufschießen eines wohlgekennzeichneten zosteriformen Herpes im Impfgebiet beobachteten und hierbei ausgeprägte entzündliche Veränderungen im zugehörigen Spinalganglion auffanden. Allerdings haben andere Untersucher (Cole und Kuttner) diese Befunde nicht bestätigt. Aber selbst wenn sie diese Befunde an sich bestätigt hätten, blieben zwei wesentliche Fragen noch ungeklärt: 1. der Ansteckungsweg von der Haut zum Spinalganglion, in Anbetracht der Unversehrtheit der Nervenstrecke zwischen den beiden Örtlichkeiten. 2. das grundsätzliche Problem, inwiefern die Entzündung des Spinalganglion im Erfolgsgewebe eine herpetische Entzündung bewirken sollte.

Histopathologische Untersuchungen über das Verhalten der Spinalganglien bzw. des Ganglion semilunare beim Herpes des Menschen liegen vorerst nicht vor.

Anhang. Pathogenese einer sogenannten spontanen menschlichen Erkrankung; Menschenversuch, Tierversuch. Auf alle Fälle aber muß man sich in diesem Zusammenhang grundsätzlich vor Augen halten, daß Anfang und Ende humanmedizinischer Forschung immer der beim Menschen vorliegende Tatbestand bleibt (s. Hoff 1953, l. c., S. 148). Gewiß kann man z. B. durch Einimpfung von Staphylokokken in die Haut des Ver-

suchstieres eine Sepsis erzeugen und es erscheint, wenn auch nicht wahrscheinlich, so doch möglich, daß sich das der Impfstelle zugehörige Spinalganglion hierbei entzündet, und daß vielleicht auch Folgezustände dieser ganglionären Entzündung rückläufig im Impfgebiet in Erscheinung treten; aber die Sachlage einer staphylokokkenbedingten menschlichen Akne in der Pubertät oder einer durch Staphylokokken erzeugten kryptogenetischen Osteomyelitis des Menschen wird auf diese Weise nicht bündig erklärt. Gewiß kann man sich durch eine Verletzung beim Sezieren einen Leichentuberkel zuziehen, aber die Pathogenese der menschlichen Hauttuberkulose wird hierdurch ebensowenig bündig erklärt wie ein gewöhnlicher idiopathischer Zoster hinsichtlich seiner Pathogenese durch jenen im Weltschrifttum, einzig dastehenden Fall enträtselt wird, in dem ein Arzt, der sich bei der Enucleatio bulbi wegen Vereiterung des von Zoster ophthalmicus befallenen Augapfels am linken Mittelfinger verletzt hatte, wenige Wochen später einen Zoster im Gebiet des linken Nervus medianus bekam (Netter und Ernoul). Es ist fraglich, ob hier nur örtliche Einbringung und örtliche Entwicklung stattgehabt hat, oder ob nicht doch hämatogene Ansiedlung der eingebrachten Zosternoxe (nach Ablauf der in ihrer Art ungeklärten Inkubation) an dem durch Kreislaufstörung im Verletzungsgebiet erzeugten locus minoris resistentiae vorliegt. Ähnlich könnte auch in dem bereits mehrfach angeführten Fall Dubler die Rippenkaries durch Auslösung kollateraler Kreislaufstörungen im Metamer die Ansiedlung der Zosternoxe begünstigt haben; und umgekehrt erscheint möglich, daß ein Zoster im Metamer einen geeigneten Boden für die Entwicklung einer Rippenkaries schaffen könnte. Die nachträgliche Entstehung unterschiedlicher Hauterkrankungen im Zosterdermatom ist jedenfalls mehrfach beobachtet worden (Lit. s. Schönfeld).

Zusammenfassung. Für die Erklärung der Pathogenese sogenannter spontaner Erkrankungen des Menschen (= Erkrankungen, die für gewöhnlich wie von selbst zu entstehen scheinen) sind Tierversuche und offenkundig künstlich zustande gekommene oder besonders gelagerte sogenannte spontane Fälle der menschlichen Erkrankung oftmals nur sehr bedingt verwertbar.

Das Verhalten der zugehörigen Spinalganglien bei bläschenförmigen Hautausschlägen überhaupt ist vorerst kaum untersucht. Wollte man auf Grund der erwähnten Beziehungen zwischen Varicellen und Zoster sowie im Hinblick auf die sehr seltenen zosteriformen Varicellen auch die ganz wahllos verstreuten, oft nur spärlichen Bläschen gewöhnlicher Windpocken, den Vorstellungen des Schrifttums folgend, gedanklich auf inselförmige Störungen im Bereich zugehöriger ganglionärer Regulationsstätten beziehen, dann schiene eine derartige Vermutung auch beim Herpes simplex, der gelegentlich zosteriform in Erscheinung treten kann, erlaubt. Darüber hinaus erschiene eine derartige Vermutung auch bei anderen, sehr unterschiedlichen Hauteffloreszenzen, die gelegentlich zosteriforme Anordnung zeigen (Impetigo contagiosa, Urticaria, Lichen ruber planus; s. Schönfeld, Lit.) nicht unmöglich. Das hieße aber, eine ganz unwahrscheinliche neurogene Erklärungsmöglichkeit ohne zureichenden Grund von vornherein über eine hämatogene Erklärungsmöglichkeit zu stellen, die nach allem, was wir ausgeführt haben, offenkundig ungleich größeres Gewicht hat. Unseres Erachtens liegt bei allen diesen entzündlichen bläschenförmigen Hautausschlägen so wie beim Zoster eine hämatogene krankhafte Reizung neurovaskulärer Endnetze vor, entweder sozusagen in wahlloser Streuung oder in metameraler Beschränkung und Verdichtung, dann unter Einbeziehung des Gefäßgebietes auch der Ganglien des Metamer, vielleicht vergleichbar einem Unwetterverhängnis, das in einem Landstrich über Versorgte und Versorgungsstätten zugleich hereinbricht; an den Folgen des Verhängnisses wird der Befall gerade der Versorgungsstätten seinen besonderen Teil haben, aber das wesentliche, kausale Moment des ganzen Geschehens stellt das Unwetter dar.

XII. Zoster, nicht Herpes zoster.

Herpes, Zoster, Varicellen, Aphthoid und Stomatitis aphthosa sind Viruskrankheiten, die in eine Gruppe zusammengehören, schon allein auf Grund der weitgehend übereinstimmenden Histopathologie der Bläschen. Mannigfache enge Beziehungen dieser Erkrankungen untereinander hat das Experiment am Tier und ärztliche, zum Teil experimentelle Erfahrung am Menschen aufgedeckt. Hierbei zeigt der Zoster viel auffälligere Beziehungen zu den Varicellen als zum Herpes; dem wird die Bezeichnung Herpes zoster nicht gerecht. Wir haben uns daher, wie schon vorher andere auch, für die Bezeichnung Zoster (nicht Herpes zoster) entschieden, und erinnern daran, daß die Bezeichnung Zoster sowohl für die Erkrankung im ganzen wie für den Organbefall verwendet wird.



XIII. Ergebnis und Ausblick.

1. Der Zoster ist ein **hämatogenes, entzündliches** Geschehen mit vorzüglicher Festsetzung des Zostervirus in einem Rumpfwandmetamer, gegebenenfalls jedoch verbreitet in inneren Organen. Wahrscheinlich gibt es einen Zoster ohne Ausschlag (Zoster sine exanthemate).

2. Der überaus häufige, entzündliche Befall des Ganglion spinale beim Zoster ist **nicht** die Ursache des Zoster der sogenannten Erfolgsgewebe. Der metamerale Befall ist eine Art Organbefall, und die Ganglien sind hierbei **mitergriffen**, sogar überaus häufig (offenbar als Ausdruck einer nicht geringen Neurotropie des Zostervirus), gegebenenfalls jedoch unversehrt, offenbar als Ausdruck einer gewissen Willkür jeglichen hämatogenen Befalles. Die Irritation von **Ganglienzellen**, selbst durch Entzündung, führt ganz allgemein **nicht zur Entzündung der Erfolgsgewebe**.

3. Das **entzündliche** Geschehen beim Zoster ist vornehmlich gekennzeichnet durch leukozytäre Infiltration mit staubförmigem Zerfall der Leukozytenkerne, und geht häufig mit Hämorrhagie und Nekrose, **fallweise** mit **Arteriitis** (vom Typus der Periarteriitis nodosa) einher, ist also hyperergischer Natur. Die Art der Entzündung ist in den Ganglien und in den sogenannten Erfolgsgeweben die gleiche. Fälle von zosterischer Arteriitis mit betontem **ganglionären** Befall sind ein Seitenstück der Fälle von Periarteriitis nodosa mit betontem Befall des **peripheren** Nervengewebes unter dem klinischen Erscheinungsbild der Polyneuritis.

4. Die **Zosterfrage** ist ein **Kernproblem der Pathologie**, vornehmlich der Entzündung, insbesondere der Arteriitis. Das Problem verlangt nach neuer, umfassender Erforschung. Wesentliche Momente des Problemes sind die Beziehung der **zosterischen** Arteriitis zur **gemeinen** Periarteriitis nodosa und die angitische Diathese derer, die an Zoster erkranken.

5. Der vorstehende Aufsatz liefert eine mit Bedacht zusammengestellte literarische **histopathologische** Unterlage, die für die zu erwartende neuerliche Erforschung des Zosterproblemes nötig erscheint.

Literatur.

André-Thomas, Zbl. ges. Neur. u. Psych. **61**, 480 (1932). — Ders., u. **Heuyer**, Rev. neur. **23**, 381 (1912). — **Balogh, E.**, Orvosi Hetilap **67**, 33 (1923). [Angeführt nach Zbl. Haut- u. Geschl.krkh. **8**, 347 (1923).] — **v. Bärensprung**, Ann. d. Charitè-Krankenhauses Berlin **9**, H. 2. 40 (1861). — Ders., Ebenda **11**, H. 2, 96 (1863). — **Bodechtel, G.**, Handb. Neurol. (Bumke-Foerster) **XIII**, 986 (1936). — **v. Bokay, I.**, Orvósi Arch. 3. Nov. 1892. (Angeführt nach Arch. Kinderheilk. **1892**.) — Ders., Wien. klin. Wschr. **1909**, II, 1323. — **Chevallier, P.**, Soc. Biol. **97**, 1138 (1927). — **Clara, M.**, Das Nervensystem des Menschen. J. A. Barth, Leipzig 1942. — **Cole, R.**, u. **Kuttner, A.**, J. exper. Med. **42**, 799 (1925). — **Curschmann, H.**, u. **Eisenlohr, C.**, Arch. klin. Med. **34**, 409 (1884). — **Dahl, S.**, Schweiz. med. Wschr. **79**, 436 (1949). — **Damm, P.**, Ugeskrift f. Laeger **1931**, 1279. [Angeführt nach Zbl. ges. Neur. u. Psych. **63**, 536 (1932).] — **Doerr, R.**, u. **Schnabel, A.**, Schweiz. med. Wschr. **1921**, 562. — **Döring, G.**, Fortschr. Neurol. **3**, 115 (1949). — **Dubler, A.**, Virchows Arch. **96**, 195 (1884). — **Eger, W.**, Beitr. path. Anat. **105**, 219 (1941). — **Eulenburg, A.**, Berl. klin. Wschr. **1867**, 182, 191, 203. — **Feyrter, F.**, Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr. 2. — Ders., Virchows Arch. (im Druck). — Ders., Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstätten. W. Maudrich, Wien 1951. — **v. Frankl-Hochwart, L.**, Jahrb. f. Psych. u. Neurol. **25**, 283 (1905). — **Freund, H.**, **Arch. f.** Dermat. **154**, 476 (1928). — Ders., Dermat. Wschr. **88**, 375 (1929). — **Gottron, H.**, **Mschr. f. Kinderheilk. 74**, 82 (1938). — **Gruber, Gg. B.**, Zbl. Herz- u. Gefäßkrkh. **18**, 145 (1926). — Ders., Z. f. Kreislaufforschg **1944**, 401. — **Güttich, A.**, Beitr. z. Anat. usw. Ohr usw. **18**, 24 (1924). — **Haymann, L.**, Z. Hals- usw. Heilk. **1**, 397 (1922). — Ders., Münch. med. Wschr. **1934**, 137. — **Head, H.**, u. **Campbell, A. W.**, Brain **23**, 353 (1900). — **Henoch**, Charité-Annalen **14**, 610 (1889). — **Hess** u. **Faltischek**, Med. Klin. **45**, 1683 (1925). — **Hoff, F.**, Dtsch. med. Wschr. **1941, Nr.** 25 u. 26. — Ders., Klinische Physiologie und Pathologie. 2. Aufl. G. Thieme, Stuttgart 1952. — Ders., Klin. Wschr. **1953**, 56. — Ders., Klin. Wschr. **1953**, 417. — **Howard, W. T., Amer. J. med. Sci. 130**, 1012 (1905). — **Hunt, J. R.**, Neurol. Zbl. **27**, 514 (1908). — **Hutchinson, Ophthalm. hosp. rep. 5**, Teil III, 191 (1866). — Ders., Med. Times a. Gaz. **1868**. — **Jaeger, E.**, **Virchows Arch. 288**, 833 (1933). — **Klima, R.**, Blutkrankheiten. In: Lehrb. d. Inn. Med. (hrsg. v. K. Fellinger, Wien, Urban & Schwarzenberg). — **Klinge, F.**, Erg. allg. Pathol. **27**. 1 (1933). — **Körner, O.**, Münch. med. Wschr. **1904**, 6. — **Kreibich, K.**, Die angioneurotische Entzündung. **M. Perles.**

Wien 1905. — Ders., Arch. f. Dermat. **95**, 405 (1909). — **Kundratitz, K.,** Kinderheilk. **29**, 516 (1925). — Ders., Wien. klin. Wschr. **1925**, I, 499. — **László, J., Kalabay, L., u. Gaál, M.,** Abh. Allg. Path. u. Pathol. Anat. **13**, 145 (1953). — **Lauber, H.,** Arch. f. Ophthalm. **55**, 564 (1903). — **Lesser, F.,** Virchows Arch. **93**, 506 (1863). — **Levaditi, C.,** Herpès et le zona. „Ektodermoses neurotropes.“ Masson & Co., Paris 1926. — **Lhermitte, J.,** et **Nicolas, M.,** L'Encéphale **22**, 245 (1927). — **Lipp,** Verh. d. Grazer Kongr. d. dtsch. Dermat. Ges. **1889**. — **Lipschütz, B.,** Arch. f. Dermat. **136**, 428 (1921). — Ders., Wien. klin. Wschr. **1925**, I, 499. — **Ludwig, L.,** Beitr. path. Anat. **110**, 518 (1949). — **Mann, W.,** Z. klin. Med. **118**, 630 (1931). — **Margarot, J., Rimbaud, P.,** et **Izarn, P.,** Bull. Soc. franç. Dermat. **95**, 153 (1952). — [Angeführt nach Zbl. Haut- u. Geschl.-krkh. **84**, 47 (1953).] — **Maybaum, J. L.,** a. **Druss, J. G.,** Arch. of Otol. **19**, 574 (1934). [Angeführt nach Zbl. f. Hals- usw. Heilk. **23**, 323 (1934).] — **Meller, J.,** Z. f. Augenheilk. **43**, 450 (1920). — Ders., Z. f. Augenheilk. **51**, 2 (1923). — **Netter, A.,** et **Ernoul, J.,** Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s., **50**, 798 (1934). [Angeführt nach Zbl. Neurol. **73**, 221.] — **Nieuwenhuijse, P.,** Z. ges. Neur. u. Psych., Orig. **22**, 45 (1914). — **Nyáry, L.,** Dtsch. Z. Nervenheilk. **68/69**, 242 (1921). — **Orthner, H.,** Dtsch. Z. Nervenheilk. **160**, 251 (1949). — **Pette, H.,** Die akut-entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. G. Thieme, 1942. — Ders., Dtsch. Z. Nervenheilk. **167**, 459 (1952). — **Pfeiffer, L.,** Die Verbreitung des Herpes zoster längs der Hautgebiete der Arterien und dessen Stellung zu den akuten Exanthemen. Fischer, Jena 1899. — **Pitres, A.,** et **Vaillard, L.,** Arch. de Neurol. **5**, 191 (1883). — **v. Recklinghausen,** siehe v. Bärensprung 1863. — **Putschar, W.,** Herpes der Blase. In: Handb. d. spez. Path. u. path. Anat. d. Menschen (Henke-Lubarsch), Bd. VI, Teil 2, S. 381 (1934). — **Rehdantz, H.,** Inaug.-Diss. Göttingen 1954. — **Ricker, G.,** Wissenschaftstheoretische Aufsätze. G. Thieme, Leipzig 1936. — Ders., Pathologie als Naturwissenschaft. Relationspathologie. Berlin 1924. — **Kolly, F.,** Handb. d. Inn. Med. (v. Bergmann und Staehelin), Bd. I, Teil 1, 106 (1925). — **Rössle, R.,** Wien. klin. Wschr. **1932**, 409, 648. — Ders., Verh. Dtsch. Path. Ges., 27. Tagg., Rostock 1934, S. 152. — Virchows Arch. **288**, 780 (1933). — **Sattler, H.,** Strickers med. Jahrb. Wien 1876. — **Schönfeld, W.,** Handb. d. Haut- u. Geschl.-krkh., hrsg. von Jadassohn, Bd. 7, Teil 1, S. 1 (1928). — **Schramm, G.,** Klin. Wschr. **1953**, 198. — **Schuback, A.,** Z. ges. Neurol. u. Psych. **123**, 424 (1930). — **Schulz, W.,** Frankf. Z. Path. **37**, 489 (1929). — **Schürmann, P., u. Mac Mahon, H. E.,** Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — **Seubert, M.,** Über Spinalganglienerkrankung bei Herpes zoster. Inaug.-Diss. Würzburg 1903. — **Siegmund, H.,** Zbl. Path. **35**, 276 (1924). — **Stern, A.,** Dtsch. med. Wschr. **1920**, I, 832. — **Teague, E.,** a. **Goodpasture, E. W.,** J. amer. med. Assoc. **81**, 377 (1923). — Dies., J. med. Res. **44**, 185 (1923/24). — **Tendeloo, N. Ph.,** Allgemeine Pathologie. 2. Aufl. Springer, Berlin 1925. — **Weidel, W.,** Klin. Wschr. **1953**, 193. — **Weidner,** Berl. klin. Wschr. **1870**, 321. — **Wohlwill, F.,** Dermat. Wschr. **64**, 569 (1917). — Ders., Z. ges. Neurol. u. Psych. **89**, 171 (1924). — Ders., Handb. d. Neurol., hrsg. von Bumke u. Foerster, Bd. 13, S. 1 (1936). — **Wutke, W.,** Über Stomatitia aphthosa. Inaug.-Diss. Breslau 1936. — **v. Zumbusch, L.,** Arch. f. Dermat. **118**, 823 (1913).

(Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena.
Direktor: Prof. Dr. med. H. Knöll.
Histopathologische Abteilung. Leiter: Prof. Dr. W. Fischer.)

Über „Abwehr“vorgänge im Körper bei Geschwülsten.

Von **Walther Fischer.**

Fast in allen Abhandlungen, die sich mit Geschwulstfragen beschäftigen, ist immer wieder von dem Begriff der „Abwehr“, des Kampfes gegen die Geschwulstbildung zu lesen. Um nur ein einziges Beispiel hier anzuführen: In der soeben erschienenen Monographie von Fromme, „das Mesenchym und Mesenchymtheorie des Karzinoms“, sind ganze Kapitel der Abwehrfunktion des Mesenchyms, dem Versagen der Abwehr, und der Steigerung der Abwehr, gewidmet. Bei allen, viel diskutierten wissenschaftlichen Problemen und Theorien ist es ganz angebracht, daß man gelegentlich einmal auch kritische Rechenschaft gibt, was man eigentlich von den so viel diskutierten Begriffen weiß oder zu wissen glaubt. Ich möchte meinen, daß eine solch kritische Betrachtungsweise nun auch auf den Begriff der Abwehrvorgänge bei Tumoren, insbesondere bei Krebsen, Anwendung finden sollte. Der Begriff „Abwehr“ ist im Grunde ein rein teleologischer Begriff, und teleologische Begriffe und Betrachtungsweise sind eigentlich heutzutage verpönt! Indes soll uns das doch nicht abhalten, daß wir irgendwelche biologischen Vorgänge nicht bloß rein wissenschaftlich beschreiben und betrachten, sondern daß wir sie auch deuten, bewerten und ihnen einen Sinn

zu geben versuchen. Spricht man nun von „Abwehr", so verbindet man damit die Vorstellung, daß etwas Gefährliches, Schädliches, dem Organismus Feindliches bekämpft werden soll, und damit gibt man den sich abspielenden Vorgängen eine Zweckdeutung. Die Deutung muß nun ebenso sich mit dem Agens befassen, gegen das sich der Körper wehrt, also gegen die Geschwulst, zumal ja diesen Geschwülsten auch noch zumeist das nicht mißverständliche Beiwort „bösattig" beigelegt wird. Bei dieser Deutung vom Wesen des Tumors, mindestens bei dem sogenannten bösartigen Tumor, schieben wir diesem die Tendenz unter, daß sich hier ein Prozeß abspielt, der zugunsten des Angreifers, der Geschwulst, auf Kosten des Organismus ablaufe, in dem sich diese Geschwulst entwickelt. Ein Prozeß, der mindestens nach seinem Effekt zu mehr oder weniger Zerstörung, sogar zum Tod des Organismus führt. Bei einem solchen Prozeß handelt es sich um einen autonomen Wachstumsprozeß, der sich von den normaler Weise gültigen biologischen Wachstumsgesetzen emanzipiert. Ob diese Gesetze von vornherein nicht bestanden haben, oder ob sie eben durch anderen Gesetze ersetzt worden sind, ist zunächst ganz gleichgültig. Sollte also nun, teleologisch gesehen, der Geschwulstprozeß, speziell der Krebs, lediglich das Ziel haben, den Organismus, in dem er sich abspielt, zu schädigen und zu vernichten? Eine solche Deutung scheint doch von vornherein unbefriedigend. Aber sie wird doch in allen Arbeiten über den Krebs als selbstverständlich anerkannt. Ist das nicht vielleicht eine Verlegenheitslösung, weil wir uns doch bei unserer heutigen Kenntnis der Dinge nicht vorstellen können, daß die Geschwulstwucherung für den befallenen Organismus etwas Sinnvolles, Zweckdienliches sein könnte? Wir müssen uns leider hier damit bescheiden, daß wir eine teleologische Deutung des Geschwulstprozesses nicht zu geben vermögen, im Gegensatz zur Deutung derjenigen Gewebswucherungen, die wir als regeneratorische zu bezeichnen pflegen. Bleiben wir also vorläufig noch bei der geltenden Auffassung, daß mindestens, nach dem Endeffekt zu schließen, die Geschwulstbildung eine Schädigung und Bedrohung des Organismus darstellt. Ist dem so, so wird man, vom theoretischen Standpunkt aus gesehen, fordern müssen, daß irgendwelche Reaktionen des Organismus sich abspielen müssen, für die, bei dieser Auffassung, die Bezeichnung „Abwehr" angebracht ist. Wir wollen nun prüfen, welche Vorgänge uns im krebskranken Organismus bekannt sind, die man als Abwehrvorgänge deuten könnte. Und wir können fast nur morphologische Befunde anführen, einfach aus dem Grunde, weil deren Analyse viel genauer möglich ist, als bei chemischen oder serologischen Untersuchungen.

Welche Reaktionen erfolgen nun von seiten des befallenen Gewebes? Es ist sehr angebracht, sich daran zu erinnern, daß bei der normalen Entwicklung des Organismus solche Zell- und Gewebswucherungen, etwa vom Epithel des Ektoderms ausgehend, in das Mesoderm oder Mesenchym hinein in Menge erfolgen. Man denke nur an die Einstülpung z. B. des Neuroektoderms oder an die komplizierten Wucherungen, die sich bei der Bildung der Niere abspielen. Kennen wir da nun an den Grenzflächen eines einwuchernden Epithels irgendwelche morphologisch faßbaren Reaktionen des Mesenchyms? Keineswegs! Aber bei morphologisch zunächst ganz gleichartigen Wucherungen eines krebsigen Epithels ist doch häufiger — allerdings nicht durchweg — eine Umgebungsreaktion festzustellen, als irgendwelche anderen, vielleicht nur chemisch oder serologisch zu erhebenden Befunde. Welche morphologisch faßbaren Gewebsreaktionen sind uns im Organismus bekannt, in dem sich ein Tumorprozeß abspielt? Am deutlichsten werden ja solche Vorgänge zu erfassen sein, in einem Organismus, der von einem Krebs befallen ist. Es wird kaum bestritten werden dürfen, daß bei den Tumoren Wachstumsprozesse vorliegen, die von Zellen des Organismus selbst, also von körpereigenen, nicht von körperfremden Zellen ausgehen, wobei wir hier selbstverständlich vom Fall der Impfgeschwülste absehen. Hier wachsen also irgendwelche Zellen und Zellverbände, sei es vom Ektoderm oder Entoderm, sei es vom Mesoderm ausgehend, atypisch, d. h. in angrenzendes Gewebe hinein, das sie verdrängen oder indirekt schädigen und zerstören. Wir hätten hier also das vor uns, was mit destruierendem Wachstum bezeichnet wird. Ehrlich gestanden wissen wir von diesen Dingen noch wenig Sicheres. Man möchte wohl annehmen, daß gerade das Fehlen solcher Umgebungsreaktionen bei normalen Wachstums- und Entwicklungsprozessen eben der Ausdruck eines harmonischen Gleichgewichts zwischen Epithel und Mesenchym sei, während das Vorhandensein einer

solchen Umgebungsreaktion bei Krebsen etwa anzeige, daß dieses harmonische Gleichgewicht nicht bestehe, also entweder: daß die wuchernden Epithelzellen abgeartet seien und somit entweder irgendwelche neuen Eigenschaften besäßen, die sie vorher nicht gehabt hatten oder aber, daß sie irgendwelche normalerweise vorhandenen Eigenschaften verloren hätten. Oder aber: sollte diese Abänderung gar nicht auf seiten des Epithels zu suchen sein, sondern beim Mesenchym? Die Ansicht von Fromme läßt sich ungefähr so formulieren, daß beim Krebs eine Änderung gerade beim Mesenchym eingetreten sei, daß z. B. durch die, mit dem Altern zuzammenhängende Abnutzung dieses Gewebes, eine Verminderung der Abwehrkräfte des Mesenchyms eingetreten sei. Allerdings ist dann die weitere Voraussetzung, daß das wuchernde Epithel nicht mehr normal sei, z. B. durch Mutation andere biologische Eigenschaften erworben habe, denn bei den normalen embryonalen Wachstumsprozessen kann ja von Abnutzung oder Schwäche des Mesenchyms keine Rede sein, und so müßte man doch annehmen, daß gerade hierbei Abwehrprozesse, d. h. wenigstens morphologisch erkennbare Reaktionen an den Grenzflächen zwischen Epithel und Mesenchym auftreten müssen. Wir werden nachher nochmals kurz auf solche Fragen zurückkommen, aber zunächst müssen wir der Befunde gedenken, die bei pathologischen Wachstumsvorgängen nicht tumoröser Natur zu erheben sind, nämlich bei den regenerativen Prozessen und bei hyperplastischen Prozessen, die zwar morphologisch sehr tumorartige Form annehmen können, denen aber die Kardinaleigenschaften der echten Tumoren, nämlich das zeitlich unbegrenzte und das destruktive Wachstum abgeht.

Wir möchten hier ganz den Auffassungen zustimmen, die Büngeler auf der Pathologentagung 1951 in Hannover vertreten hat. Ein Moment hat Büngeler nicht angeführt, was meines Erachtens auch sehr gut zu seiner Auffassung passen würde; nämlich: daß man bei den regeneratorischen, hormonell bedingten, hyperplastischen Vorgängen, an den Grenzen dieser Wucherungen keinerlei Umgebungsreaktionen beobachten kann. Nun aber einiges gerade über die Gewebsreaktionen, die bei malignen Tumoren festgestellt werden können. Man kann diese Gewebsbefunde rein morphologisch genommen, sehr wohl als „entzündliche“ bezeichnen: seien es nun mehr exsudative, seien es mehr produktive Prozesse, die alle ihren Ausgang vom Gefäßmesenchym nehmen. Diese Umgebungsreaktionen sind von vielen Forschern mehr oder weniger systematisch untersucht worden und ich glaube immer noch, daß die umfassendsten, besten und kritischsten Untersuchungen die von Böhmig auf diesem Gebiet sind. Ich habe seinerzeit diese Untersuchungen Böhmigs angeregt und kann seinen Ausführungen auch heute restlos zustimmen. Betrachten wir nun die rein exsudativen Prozesse bei solchen Umgebungsreaktionen: die Wucherung von Lymphozyten und Plasmazellen, manchmal deutlich wallartig an der Grenze von Tumoren und normalem Ortsgewebe. Ferner die Mastzellreaktionen, ferner das Auftreten eosinophilgekörnter Leukozyten, die sogenannte „Gewebseosinophilie“. Diese Prozesse dürfen wir wohl unbedingt im Sinne von Resorption und Resorptionserscheinungen deuten, und dann wäre kein weiter Weg mehr bis zur Auffassung dieser Dinge als Abwehrvorgänge, die im günstigen Fall sogar zur völligen Abheilung des krankhaften Prozesses oder zum mindesten zur Immunisierung gegen die Geschwulst führen. Aber sind solche „entzündlichen“ Prozesse, solche Abwehrprozesse, wirklich irgendwie spezifisch gegen Krebswucherung gerichtet? Sind es nicht vielmehr einfache Reaktionen, auf Zerfall von Tumorzellen, vielleicht auch auf den Untergang von Ortsgewebe, das durch den Einfluß des Tumors geschädigt oder zerstört ist? (Wir sehen hier natürlich ab von dem Fall der ulzerierten Tumoren, insbesonders der von der Oberfläche her infizierten Tumoren von Haut und Schleimhäuten.) Unsere Deutung, daß es sich hier um einfache Resorptionserscheinungen handelt, also nicht vielleicht um einen spezifischen Abwehrvorgang gegenüber von Krebsen, wird besonders durch die Tatsache unterstützt, daß wir in den Metastasen von malignen Tumoren solche Umgebungsreaktionen oft vermissen, ja meist vermissen, wie man das vielleicht am deutlichsten bei Lebermetastasen von Krebsen findet. Man müßte bei solchen Metastasen besonders eine ausgesprochene Abwehrfunktion des Mesenchyms erwarten, weil hier in der Metastase örtlich genommen, die allererste Auseinandersetzung von Tumoren mit dem Ortsmesenchym statthat, also nicht eine „Erschöpfung“ des Mesenchyms angenommen werden kann. Andererseits wird nach unserer Auffassung

das Fehlen einer Umgebungsreaktion bei frischen Metastasen erwartet werden müssen, da ja bei diesen mindestens stärkerer Zerfall des Krebsepithels noch nicht angenommen werden dürfte! Ein klein wenig ausführlicher möchte ich von einer Teilerscheinung bei Tumoren reden, nämlich vom Auftreten eosinophiler Leukozyten. Ich habe dieser Frage vor gut 40 Jahren besondere Aufmerksamkeit geschenkt und bin jüngstens erneut auf diese Dinge zurückgekommen und habe diese auch durch meine Mitarbeiterinnen, Frl. Dr. Kühl und Frl. Dr. Döderlein bearbeiten lassen. Das auf diese Weise systematisch untersuchte Material ist wohl groß genug, um sich ein Urteil zu erlauben. So habe ich selbst 300 Hautkrebse, Faserepithelkrebse und Basaliome untersucht, Frl. Dr. Döderlein 182 Magenkrebse, 241 Rektumkrebse, 266 Kollumkarzinome und 103 Korpuskarzinome. Zur Ergänzung hat Frl. Dr. Kühl weitere Prozesse im Magendarmtraktus untersucht, 578 Fälle von peptischen Geschwüren, 626 Wurmfortsätze, fast ausschließlich operativ gewonnene Präparate, und in geringer Zahl, die bei der Operation mitentfernten regionären Lymphknoten. Kurz zusammengefaßt ergeben diese Untersuchungen, daß bei fast genau der Hälfte aller Hautkrebse eosinophile Zellen in der Umgebungsreaktion vertreten sind, daß solche aber nur selten und spärlich im Krebsgewebe selbst angetroffen werden. Der Anteil der eosinophilen Zellen unter den Exsudatszellen kann sehr erheblich sein und sie können sogar an Zahl die anderen Zellen überwiegen. Bei den Basalzellkrebsen machen die positiven Befunde der eosinophilen Zellen nur ein Drittel von dem aus, was für den Faserkrebs gilt, und in erheblichen Mengen sind sie kaum je vorhanden. Beim Magenkrebs vermißt man eosinophile Zellen in etwas mehr als einem Drittel der Fälle. Sehr reichlich vorhanden sind sie in nicht ganz einem Viertel der Fälle. Beim Rektumkrebs fast genau so. Sie fehlen etwa in 40% und sind reichlich vertreten in einem Viertel der Fälle. Anders beim Kollumkarzinom. Sie fehlen hier fast in der Hälfte der Fälle und sind reichlich oder sehr reichlich in nicht ganz einem Fünftel der Fälle vertreten. Beim Korpuskrebs fehlen die eosinophilen Zellen in vier Fünfteln der Fälle und eine stärkere Gewebseosinophilie wird nur in 2% angetroffen. Das Vorhandensein einer Gewebseosinophilie ist eine für den Tumor typische Eigenschaft, unabhängig von der Dauer des Bestehens des Tumors und unabhängig von vorhergehender Behandlung. Soweit man sieht, kann im Anfangsstadium Gewebseosinophilie fehlen, und ähnliches gilt auch öfters für die Spätstadien. Bei reichlichem Vorhandensein neutrophiler Leukozyten — was man bei ulzerierten Krebsen der Fall ist — werden fast nie eosinophile Leukozyten angetroffen. Für die Schleimhaut des Magens und Darms kann man die eosinophilen Zellen im Gewebe als normale Erscheinung bezeichnen. Bei etwas älteren Geschwüren im Magen und Duodenum fehlt Eosinophilie fast nie, und oft ist sie ganz überwiegend stark ausgesprochen bei rezidiven peptischen Geschwüren. Gleiches gilt auch für die rezidiven Entzündungen des Wurmfortsatzes, während bei ganz frischen peptischen Magengeschwüren und der frischen phlegmonösen Appendizitis eosinophile Zellen vermißt werden. (Der Sonderfall der „eosinophilen Phlegmone" der Appendix soll hier nicht besprochen werden.) Mir scheint, daß man die Gewebseosinophilie bei Tumoren doch im Sinne einer allergischen Reaktion auffassen darf und wahrscheinlich als Reaktion auf den Zerfall und Abbau bestimmter Eiweißkörper und Lipoproteide. Irgendeine prognostische Beurteilung dieses Vorgangs, wie man das für das Kollumkarzinom versucht hat, ist lediglich aus dem Vorhandensein oder Fehlen einer Eosinophilie nicht erlaubt. Differentialdiagnostisch kann wohl einmal eine stärkere Eosinophiliereaktion für die Annahme einer Tumorwucherung sprechen, wenigstens bei Hautkrebsen, aber wohl kaum bei Krebsen des Magendarmtraktus. Es scheint mir, daß wir über die Bedeutung der anderen Exsudatzellen in der Gewebsreaktion, nämlich Lymphozyten, Plasmazellen, aber auch der Monozyten, ebensowenig Sicheres auszusagen vermögen, wie über die Eosinophilen. Wirklich systematische Untersuchungen fehlen hier noch einigermaßen. Nur über die Mastzellreaktion läßt sich etwas mehr aussagen und sie wäre in irgendwelche Beziehung zu schleimigen Umwandlungen der Bindegewebssubstanz in Beziehung zu bringen. Wir haben bislang von Exsudatzellen gesprochen und die Möglichkeit nicht weiter erörtert, daß die genannten Zellen, nach Ansicht mancher Autoren, wie neuerdings besonders Busse-Grawitz, auch aus ortsansässigen Zellen hervorgehen können. Aber wie auch immer diese Streitfrage ent-

schieden wird, für die Deutung der Umgebungsreaktion bei Tumoren ist es ganz belanglos, daß das ortsansässige Gewebe, das Mesenchym, wenigstens nicht bloß mit den Blutzellen in seinen Gefäßen an der Reaktion beteiligt ist. Daran kann ja keinerlei Zweifel sein! Von diesen Mesenchymveränderungen — „Stroma-Reaktion" — seien nur einige kurz angeführt —, so etwa: Veränderungen der Gefäße und ihres Inhalts (Thrombosen), Veränderungen der kollagenen Fasern, insbesondere Hyalinisierung, Veränderung der elastischen Fasern, Veränderung des Retikulums. All diese Prozesse am Mesenchym sind von den vorher angeführten Exsudatprozessen nicht zu trennen und nicht isoliert zu betrachten. Vielmehr ist die Gesamtheit all dieser Prozesse bedeutsam und man kann unbedenklich nach der alten Auffassung diese degenerativen, exsudativen und proliferativen Prozesse als entzündliche Reaktionen zusammenfassen. Es erscheint unnötig, einen Unterschied zwischen dem tumoreigenen Stroma und dem Umgebungsstroma zu machen. Denn die organische Einbeziehung des Mesenchyms zu jeglicher Wucherung von Epithel, und wäre es auch nur, daß durch Saftströmungen aus dem Mesenchym die Ernährung des Epithels gewährleistet würde, gilt genau so für normale Wachstumsprozesse des Epithels, wie für tumoröse Prozesse. Wenn wir nun bei normalen Entwicklungsprozessen eine morphologisch erkennbare Umgebungsreaktion — das wäre gleichbedeutend mit Stromareaktion — nicht finden, bei Tumoren aber antreffen, so beweist das doch offenbar, daß die Krebszelle biologisch andere Eigenschaften besitzt als die normale Epithelzelle. Ob diese biologische Änderung auf einen Verlust irgendwelcher, das Wachstum regulierender Eigenschaften beruht oder ob zusätzlich etwas neues dazugekommen ist, vermögen wir vorläufig nicht zu sagen. Oder sollte vielleicht die biologische Änderung nur bei den Epithelzellen eingetreten sein oder beim Mesenchym, oder gar bei beiden? Solche Auffassungen würden einigermaßen der von Fromme vertretenen Annahme entsprechen, wonach z. B. eine Mesenchymschwäche durch Überbeanspruchung, durch Altern usw. bedingt sein könne, vielleicht auch eine allgemeine Bindegewebsschwäche als erbliche Eigenschaft vorhanden sein könnte. Aber bei dieser Auffassung ist es schwer verständlich, warum dann bei der normalen Entwicklung und Organbildung, wo doch in ganz besonderem Ausmaß eine Auseinandersetzung zwischen Epithel und Mesenchym erwartet werden muß, und wo doch sicher das Mesenchym im Vollbesitz seiner embryonalen Leistungsfähigkeit ist, eine solche Abwehrreaktion ausbleibt! Die Auffassung von der Abwehrfunktion der Umgebungsreaktion hat viele Forscher zu weitgehenden prognostischen und therapeutischen Folgerungen geführt. Hatte man früher ursprünglich das „grading" der Karzinome beschränkt auf morphologisch faßbare Veränderungen des Krebsepithels selbst, so wurde dann bald von amerikanischen Forschern auch die Umgebungsreaktion herangezogen (Rundzellinfiltrate, Gewebseosinophilie, Mastzellwucherungen, Gefäßveränderung des Stromas, Hyalinisierung der Bindegewebsfasern usw.), um daraus eine prognostische Beurteilung des Prozesses zu gewinnen. Die Wertung der einzelnen erhobenen Befunde führte dann zur Aufstellung vom „Malignitätsindex". Wenn auch die Bewertung der einzelnen morphologischen Symptome bei den verschiedenen Forschern verschieden ausfällt, so sind sie doch darin einig, daß sie die einzelnen Faktoren nach Punkten zu bewerten verstehen. Bei der Zahl des so errechneten Malignitätsindex fehlt dann niemals die Dezimale, wodurch die mathematisch-wissenschaftliche Zuverlässigkeit solcher Methode noch besonders illustriert wird! Hier werden also morphologisch faßbare Symptome bewertet, aber sie werden ungebührlich überwertet, denn die Malignität einer Geschwulst ist nicht bloß gegeben durch die Stärke der morphologischen erkennbaren „Abwehr"! Hier spielen eine Fülle anderer Faktoren eine gleichwichtige Rolle, nämlich Alter und Geschlecht und Lokalisation des Tumors und noch sicher andere Dinge, von denen wir wenig wissen. Eine weitere wichtige Frage ist die: Sind die morphologisch erkennbaren Abwehrreaktionen irgendwie zeitlich an eine bestimmte Phase der Tumorbildung und des Tumorwachstums gebunden? Daß sie überhaupt fehlen kann, wurde schon erwähnt. Es gilt besonders für den Fall der Metastasen, insbesondere für die Lebermetastasen. Es gibt aber auch sicher primäre Organkrebse, bei denen man stärkere Umgebungsreaktionen vermißt. Hierher gehören z. B. die Mammakrebse und auch für viele Hirntumoren trifft das zu, daß in den Spätstadien eines Tumors eine Umgebungsreaktion fehlt oder fehlen kann. Das würde

mit der Theorie der Mesenchymschwäche nach **Fromme** gut in Einklang stehen. Es wäre aber dann die viel schwierigere Frage zu beantworten, ob solche Abwehrreaktionen nicht wenigstens in der Zeit des ersten Wachstums dieses Tumors oder noch früher, in der Zeit der Cancerisierung bestanden hat. Nach der Abwehrtheorie müßte das unbedingt gefordert werden! Sprechen dann irgendwelche morphologische Befunde dafür, daß dem wirklich so ist? Ich glaube, wir müssen das verneinen. Jedenfalls um solche Gebilde, die wir nach den heute herrschenden Ansichten als „Krebskeime" bezeichnen, wird jegliche Umgebungsreaktion vermißt — und sicher (in dem viele Monate und längeren Latenzstadium des Krebses, dem Stadium der Cancerisation dieses Keimes) ist uns von solchen Umgebungsreaktionen auch nichts bekannt. Wer in der glücklichen Lage ist aus Serienschnitten ein „Carcinoma in situ", also einen Krebs innerhalb des Epithelverbandes zu erkennen, der wird um diesen Herd keinerlei Umgebungsreaktion feststellen. Wäre aber eine solche im Epithel vorhanden, so müßte dieser Forscher gerade zu dem gegenteiligen Schluß gelangen, daß die Epithelveränderung nicht krebsiger Natur sei!

Man braucht nur daran zu erinnern, welche Deutung seinerzeit die „Rundzellinfiltrate" für die Entstehung der Krebse gefunden haben, wie diese entzündliche Veränderung **Ribbert** formal und kausal beurteilte, wo sogar solche Infiltrate geradezu als Initiatoren der Krebsbildung aufgefaßt wurden! Gewiß, die Mehrzahl der Forscher hat diese Infiltrate als parallel oder **sekundär** zur Krebsbildung erfolgende Erscheinung aufgefaßt und nicht als primäre, der Krebsbildung vorangehende und sie als auslösende oder begünstigende Faktoren gedeutet. Wie schwierig die Dinge liegen, sehen wir doch am besten an den morphologisch recht bekannten präcancerösen Veränderungen, wie wir sie z. B. in Leukoplakien oder in Portioerosionen vor uns haben. Beweisen solche Mesenchymveränderungen, daß hier ein Krebs virtuell angelegt ist oder daß er schon in der Entwicklung ist, oder können nicht genau die gleichen Mesenchymveränderungen sich abspielen, ohne daß ein Krebs in einem Entwicklungsstadium vorhanden ist? Diese **Reaktion** beweist keineswegs, daß hier ein Krebs in Entwicklung begriffen ist oder sich später einmal entwickeln wird. Wie groß die **Wahrscheinlichkeit** ist — daß dies bei der morphologischen Sachlage einmal erfolgt, weiß kein Pathologe und Histologe anzugeben. Das hindert aber nicht, daß er allerdings auch unter Heranziehung aller möglichen anderer, zum Teil morphologisch nicht faßbarer Momente (Konstitution, Dauer des Prozesses und vieles andere), oftmals eine richtige prognostische Beurteilung des Prozesses gibt, wobei dann allerdings das künstlerische Moment, die Intuition, über die strenge wissenschaftliche Beurteilung überwiegen muß. Zum Glück ist es nicht so, wie ein ausgezeichneter amerikanischer Pathologe meint, daß bei der Diagnose — und gleiches gilt auch für die Prognose — die Wissenschaft nur 10% und die Kunst 90% ausmache! Wenn man von „Abwehr" gegenüber von malignen Tumoren, speziell Krebsen, spricht, so müßte man theoretisch erwarten, daß bei gutartigen Tumoren eine solche „Abwehr" besonders ausgesprochen oder mindestens erfolgreich wäre. Wir setzen dabei voraus, daß es der Definition nach wirklich echte Tumoren gibt, die nicht als regeneratorische und hyperplastische Prozesse aufgefaßt werden können, die aber bestimmte Eigenschaften der malignen Tumoren nicht oder noch nicht besitzen. Bei solchen gutartigen Tumoren, z. B. Fibromen, Uterusmyomen, werden doch mindestens exsudative Mesenchymveränderungen vermißt: oder sollten solche nur gegen Epitheltumoren aufgebracht werden? Oder ist die „**Abwehr**" so erfolgreich, daß als ihr Endeffekt nur die häufige Abkapselung erkennbar ist? Oder sollten Abwehrvorgänge bloß bei bösartigen Tumoren notwendig sein? Aber wie verhält es sich bei den Fällen, wo eine nach den morphologischen oder anderen Kriterien anfangs oder vielleicht lange Zeit gutartige Wucherung maligne entartet? Ganz gleichgültig wie wir uns diesen biologischen Umwandlungsprozeß vorstellen, müßte theoretisch dann gerade bei diesem Umschlag eine Abwehrreaktion in Erscheinung treten oder erfolgte der Umschlag deswegen, weil die Abwehrreaktion versagt? Aber in diesem Fall müßte sie in gutartigem Stadium vorhanden gewesen sein! Wir übersehen all diese Dinge wirklich noch nicht genügend und daher dürfte ein reiches Maß von Skepsis in der Deutung von Gewebsreaktionen in Umgebung von Geschwülsten im Sinne einer „Abwehrreaktion" sehr angebracht sein. Damit soll es keineswegs gesagt sein, daß es keine Abwehrreaktionen bei Tumoren geben könnte

Aber selbst wenn es wirklich keine derartigen morphologischen Reaktionen gibt, so möchten wir gar keinen Zweifel daran haben, daß es anderweitige, im Sinne einer „Abwehr" zu deutenden Reaktionen gibt. Sind es vielleicht chemische und humoral faßbare Reaktionen? Hier sind unsere positiven Kenntnisse noch lückenhaft. Die verschiedenen serologischen „Krebsreaktionen" sind, wie ich sehe, nicht unbedingt spezifisch für Krebse, und sie scheinen alle erst dann positiv zu sein, wenn eine maligne Geschwulst über das vorbereitende Stadium der Cancerisierung hinaus gediehen ist, also schon destruktives Wachstum erfolgt. Aber dann sind auch all diese Serumreaktionen nicht Beweise dafür, daß eine Gewebsveränderung, ein Zerfall, ein Eiweißzerfall durch Tumor (Krebs oder Sarkom) erfolgt, sondern sie zeigen nur an, daß ein solcher Zerfall überhaupt erfolgt. Es ist mit recht wahrscheinlich, daß wir mit der Zeit doch einmal wirklich spezifische, serologische Befunde erheben können, daß vielleicht einmal spezifische, chemische Substanzen im Gewebe, vielleicht auch charakteristische Veränderungen fermentativer Prozesse dargetan werden können, und das könnte sowohl für das Tumorgewebe selbst wie auch für das Umgebungsstroma gelten (vielleicht für das letztgenannte noch eindeutiger wie für das erstgenannte). Aber alle diesbezüglichen Untersuchungen stehen noch im Anfangsstadium, denn daß vom Organismus irgendwelche Abwehrreaktionen gegen die (malignen Tumoren) aufgebracht werden, scheint mir aus einigen Tatsachen hervorzugehen.

1. Es gibt sicher eine „spontane" Rückbildung und äußerst selten eine bis zur völligen Heilung führende Rückbildung maligner Tumoren. Am eindeutigsten ist es in den so enorm seltenen Fällen, wo bei der operativen Entfernung eines malignen Tumors schon Metastasen in regionären Lymphknoten oder sogar Fernmetastasen, z. B. in der Leber, gefunden wurden, nach der Operation aber diese Metastasen sich zurückgebildet haben, wie dies bei einer späteren Operation aus anderem Anlaß dargetan werden kann, daß sich Metastasen zurückgebildet haben oder vielleicht ganz und gar verschwunden sind. Selbstverständlich ist jedes Mal eine genaue histologische Verifizierung des Tumors und der Metastasen vorausgesetzt.

2. Nach unseren heutigen Auffassungen vom Wesen der Tumormetastasen müssen wir erwarten, daß Verschleppungen auf dem Lymphweg und auf dem Blutweg sowie auch auf beiden, viel häufiger vorkommen, als wie es nach unseren Feststellungen bei den Sektionen und anschließenden mikroskopischen Untersuchungen der Fall ist. Die Verschleppung von Geschwulstzellen führt also häufig nicht zur Metastasenbildung in Lymphknoten, Leber, Lunge usw. Die verschleppten Zellen gehen also in der Regel nicht an; dafür lassen sich schon einige morphologische Beweise erbringen, wie dies zuerst Martin-Benno Schmidt für die Lungenmetastasen getan hat, der den Untergang verschleppter Krebszellen in den thrombotischen Gerinseln, in den Lungenarterien nachgewiesen hat. Für die Lymphknoten ist der sichere histologische Nachweis des Untergangs von Tumorzellen meines Wissens noch von niemand mit völliger Sicherheit erbracht worden. (Ich erinnere an die Untersuchungen von Böhmig und Güttner.) Wenn ich auch die häufigen hyalinen Narben in Lymphknoten bei irgendwelchen Primärkrebsen der Nachbarschaft doch mit großer Wahrscheinlichkeit als Untergang von Tumorzellen deuten möchte! Wenn ich auch ganz wie Walther für die Lokalisation von Metastasen den Zirkulationsverhältnissen die Hauptrolle zuspreche, so besagt es doch nicht, daß nicht auch noch andere Momente für diese Lokalisation der Metastasen, also für das Angehen der Keimaussaat verantwortlich zu machen sind. Ich habe einmal dafür das Bild der Wahlverwandtschaft gebraucht. Auf was diese nun eigentlich beruht, ist nicht so leicht zu sagen. Sicher spielen hierbei gewisse hormonale Beziehungen eine Rolle, wie man das auch bei nicht tumorösen Prozessen, z. B. an den Knochenveränderungen bei manchen Schilddrüsenprozessen, feststellen kann. Die relativ große Häufigkeit von Knochenmetastasen bei Schilddrüsenkrebsen ist bekannt. Ich möchte bei dieser Gelegenheit nicht versäumen darauf hinzuweisen, wie irrig oft die Ansichten der Pathologen und erst gar der Kliniker über die relative Häufigkeit von Knochenmetastasen bei den wichtigsten Primärtumoren sind. Man werfe nur einmal den Blick auf Walthers schönes Buch oder auf die Tabellen, die ich durch die eigenen Untersuchungen mit denen von Walther kombiniert habe (s. Zbl. für Chirurgie, Bd. 77, H. 43a). Zum Beispiel sind die Knochenmetastasen bei richtigen Prostatakrebsen längst nicht so

häufig wie allgemein angenommen wird; Krebsmetastasen in der Nebenniere durchaus nicht bloß beim Bronchialkrebs üblich; anderseits setzt kein anderer Krebs so häufig Metastasen wie der Bronchialkrebs.

Die Häufigkeit von Organmetastasen würde im Sinne der Abwehrtheorie besagen — hier hat die „Abwehr" in dem betroffenen Organ gegenüber dem Krebs versagt. Aber warum? Nach Fromme könnte man dafür eine Überbeanspruchung des Mesenchyms, aber auch das Altern des Mesenchyms dafür verantwortlich machen. Diese Theorie hört sich plausibel an. Aber wenn man der Sache etwas näher nachgeht, so kann doch jedenfalls die ausschließliche Betrachtung der funktionellen Leistung des Mesenchyms diese Fragen nicht befriedigend erklären.

Da wäre denn auch zu fragen, ob die „Abwehr" je nach dem Alter verschieden sei. Müßte man nicht erwarten, daß sie im jugendlichen Organismus stärker und erfolgreicher wäre, wie im Alter? Das würde auch gut passen zu der Zunahme der Häufigkeit der Krebse mit dem Alter. Aber dann müßte in der Jugend die „Abwehr", mindestens soweit sie morphologisch erfaßbar ist, auch viel mehr ausgeprägt sein, und dafür hat man meines Wissens bis heute keine Beweise erbringen können. Für die Teilfunktion der Gewebsreaktion mit eosinophilen Leukozyten haben wir in unseren ausgedehnten Untersuchungen keinerlei Anhaltspunkte erbringen können. Es scheint mir auch, trotz der gegenteiligen Ansicht mancher Pathologen und Kliniker, keinerlei Beweis erbracht zu sein, daß bösartige Tumoren im jugendlichen Alter besonders maligne wären, denn dann müßte sich die besondere Malignität in besonders raschem Wachstum, besonders starker Gewebszerstörung und vermutlich häufig und früh auftretenden Metastasen dokumentieren. Wenn dem also so wäre, so besagt dies doch, daß hier bei den Jugendlichen die „Abwehr" immer schlechter wäre als im „Alter". Richtig ist es ja allerdings, daß im hohen Alter maligne Tumoren vielfach langsamer wachsen und weniger Metastasen machen, wie bei jüngeren Menschen. Da aber alle biologischen Vorgänge im hohen und höchsten Alter sowieso weniger intensiv sind wie in der Jugend, so wird man für diese Spezialerscheinungen des Tumorwachstums im Alter keine Ausnahme erwarten dürfen. Es ist hier aber zu gestehen, daß unsere Kenntnisse über die tatsächliche Häufigkeit der Krebse im hohen und höchsten Alter äußerst lückenhaft sind. Die herrschende Ansicht ist die, daß ihre relative Häufigkeit im hohen Alter abnehme, aber diese Ansicht stimmt nicht — mindestens nicht allgemein.

Bei unseren bisherigen Ausführungen über die „Abwehr" bei malignen Tumoren haben wir bislang von den Epitheltumoren, den Krebsen, gesprochen. Wie steht es in der Hinsicht mit den atypischen, vom Mesenchym ausgehenden malignen Tumoren, den Sarkomen? Wir tun dabei gut, den Begriff: Sarkom recht eng zu fassen und vorläufig von den malignen Tumoren abzusehen, deren Histogenese vielfach umstritten ist (Endotheliome und ähnliches), ebenso wollen wir absehen von den histologisch ganz undifferenzierten Tumoren, deren Einordnung in die Kategorie Karzinom der Sarkom vielfach völlig unmöglich ist. Bestehen hinsichtlich der Umgebungsreaktion Unterschiede zwischen Krebsen und Sarkomen? Soviel ich sehe — nein. Aber ich will offen zugeben, daß die Behauptung nur schwer zu begründen ist, denn erstens ist dem einzelnen Forscher nur ein höchst bescheidenes Untersuchungsgut von Sarkomen zur Verfügung gestellt. In meinem Arbeitsbereich machen die Sarkome nur ein Sechzehntel der Krebsfälle unter den Sektionen aus. In dem reichen Einsendungsmaterial zu diagnostischen Zwecken steht es anders. Aber die Zahl, die man so statistisch erhebt, läßt sich kaum verallgemeinern, denn in diesem Untersuchungsgut handelt es sich besonders häufig um differentialdiagnostisch besonders schwierige Fälle, wo die histologische Entscheidung: Sarkom oder entzündlicher, regeneratorischer Prozeß, oft die allergrößten Schwierigkeiten macht. Bei uns wird allgemein gelehrt, Karzinome verhielten sich zu Sarkomen in der Häufigkeit wie 10:1. (Nach unserer Auffassung wird ein Zahlenverhältnis 15:1 wohl eher zutreffen.) Aber man müßte zu der Frage Stellung nehmen, ob sich Karzinome und Sarkome biologisch unterscheiden. Vielfach wird dieses als selbstverständlich bejaht. Aber die für diese Ansicht herangezogenen Kriterien sind meines Erachtens wenig beweisend. Es steht durchaus nicht so, daß das Sarkom eine charakteristische Tumorbildung bei den Jugendlichen, der Krebs bei den

alten Leuten ist. Man muß sagen, daß sich die Sarkome in ihrer Häufigkeit fast ganz gleichmäßig auf die verschiedenen Altersklassen verteilen, vom ersten Jahrzehnt bis ins höchste Alter. Die Frequenzkurve besitzt also nicht einen hohen Gipfel im 1. und 2. Jahrzehnt, um dann mit dem hohen Alter abzufallen. Irgendwelche erhebliche Unterschiede in dieser Hinsicht sind bei den beiden Geschlechtern nicht vorhanden. Gewiß, die statistische Häufigkeitskurve für die Altersklassen ist für Sarkom und Krebs verschieden. Aber bedeutet das auch einen grundsätzlichen biologischen Unterschied? 2. Merkwürdig ist auch, daß bei den angeborenen malignen Tumoren kaum ein Unterschied für Krebs und Sarkom zu erkennen ist. 3. Die Lehrbuchansicht, die Karzinome setzen überwiegend lymphogene, die Sarkome überwiegend hämatogene Metastasen, kann insbesonders nach Walters und meinen eigenen Untersuchungen nicht mehr aufrechterhalten werden. Soweit anatomische und histologische Untersuchungen das überhaupt zu sagen erlauben, ist festzustellen, daß hämatogene Metastasen bei Krebs und Sarkom in fast ganz gleicher Häufigkeit auftreten. Mir sind keine anatomischen oder klinischen Tatsachen bekannt, die wirklich eine biologische Verschiedenheit epithelialer und mesenchymaler Tumoren ergeben. Allerjüngstens hat auch Graffi für experimentelle Geschwulstuntersuchungen diese Tatsache festgestellt. Es ist sehr bezeichnend, daß Fromme seine Mesenchymtheorie nur für epitheliale Krebse gelten läßt und die Sarkome bewußt von dieser Theorie ausschließt. Aber man wird sich doch fragen müssen, ob dann eine solche Theorie, die ganz ehrlich, bewußt, eine Anwendung für einen nicht ganz kleinen Teil der Tumorerscheinung nicht gelten läßt, überhaupt anerkannt werden kann. Ein klinisches Beweismaterial für diese Frage gibt es praktisch nicht. Erfahrungsgemäß ist die klinische Diagnose Sarkom, ungemein häufig falsch und zeitlich weit zurückliegende Diagnosen „Sarkom" müssen aus mancherlei Gründen mit größtem Vorbehalt angenommen werden und sind nicht genügend beweiskräftig.

Nach Fromme, S. 219 ist 1. „das Sarkom in seiner Entstehung und in seinem biologischen Verhalten so grundsätzlich verschieden vom Karzinom, so daß es von diesem abgetrennt und anders bewertet werden muß". Dafür aber ist meines Erachtens bis heute nicht der geringste Beweis erbracht worden. 2. „Die pathologische Wucherung geht beim Sarkom von Zellen aus, die noch embryonale Potenzen haben, während die Wucherung vom Karzinom von ausdifferenzierten Zellen ausgeht, hier also zunächst die Wiedergewinnung von Potenzen aus irgendeinem Grunde angenommen werden muß, während dieses beim Sarkom nicht nötig ist. Dementsprechend ist das Sarkom die typische Krankheit der Jugendlichen, das Karzinom die typische Krankheit des Alters."

Gegen diese Fassung des zweiten, hier unter 1. angeführten Satzes, haben wir vorhin unser Bedenken geäußert. Gegen die im zweiten Satz ausgesprochene Ansichten ist entschieden noch viel mehr einzuwenden. Daß der Krebs seinen Ausgang von ausdifferenzierten Zellen nehme, das lehnt jeder Pathologe ab. Gerade wenn eine Zelle ihre volle Differenzierung erfahren hat, ist sie zu weiterem Wachstum und Krebswachstum nicht fähig. Das Geschwulstwachstum geht bei Krebs und Sarkom immer von nicht ausdifferenzierten Zellen aus, die also ihre embryologischen Potenzen noch besitzen. Und solche Zellen werden, wenn überhaupt, zu Tumorzellen, wenn ihnen die Möglichkeit zur Differenzierung im Wachstum oder anschaulicher gesagt: zur organischen Einfügung in den Bauplan des Organismus fehlt oder mindestens stark vermindert ist. Teleologisch gesprochen, wenn das Eigengesetzliche, Autarkische gegenüber dem Altruistischen überwiegt. Somit muß man zusammengefaßt die Mesenchymtheorie Frommes in ihrer vorliegenden Fassung ablehnen.

Ich sehe vorerst gar keine Veranlassung anzunehmen und zu fordern, daß die Histogenese und Pathogenese des Sarkoms des Karzinoms grundsätzlich verschieden sein müßte. Wenn auch im embryonalen Organismus eine topographische Scheidung der Zellen in Ektoderm und Entoderm und dann die Bildung des Mesoderms erfolgt ist, so ist doch keine grundsätzliche biologische Änderung der Epithelien in Beziehung zum Mesoderm entstanden und die Tatsache, daß aus dem Mesoderm ebenfalls Zellverbände hervorgehen, die wir morphologisch als Epithel bezeichnen, zeigt doch deutlich genug, daß die Zellen des Epithels dauernd in Wechselbeziehungen mit dem Mesenchym stehen. Daß nun allerdings den topographisch verschiedenen Gewebsbezirken, auch zeitlich genommen, ver-

schiedene prospektive Bedeutung zukommt, zeigen ja auf das schönste die Verpflanzungsversuche von Spemann, Mangold, Holtfreter und vielen anderen. Die Tendenz der verpflanzten Gewebe geht immer in Richtung auf organoide Strukturen. Diese organoide Tendenz ist selbst bei malignen Wucherungen, z. B. bei einem Drüsenkarzinom des Darmes oder der Brustdrüse, keineswegs ganz erloschen (s. die schönen Untersuchungen von Böhmig!). Das zeigt, wie sehr wir für alle Wachstums- und Wucherungsprozesse eben die gegenseitigen Einflüsse von Epithel und Mesenchym berücksichtigen müssen. Man pflegt meist zu sagen, das Epithel sei bei solchen Wucherungen das Formgebende und die Rolle des Mesenchyms viel mehr eine passive. Aber mit dieser Auffassung kommen wir auch nicht weiter. Übrigens, auch wenn es in dieser Formulierung zuträfe, so würde das nicht zur Folge haben, daß man deshalb einen grundsätzlichen Unterschied zwischen Sarkom und Karzinom machen dürfte. Ich bin vielmehr der Meinung, daß wir einen grundsätzlichen biologischen Unterschied, nur teleologisch gesprochen, eine Wesensverschiedenheit hinsichtlich der Bedeutung oder des Zwecks der Wucherung bei Sarkomen und Karzinomen nicht machen können; und daß diese Unterscheidung vorläufig zwar noch notwendig sein mag, aber lediglich aus morphologischen Gesichtspunkten.

Literatur.

Bauer, K. H., Das Krebsproblem. Springer-Verlag 1949. — **Böhmig, R.,** Das Krebsstroma und seine morphol. Reaktionsformen. Zieglers Beiträge, **83**, 333 (1925). — Ders., Form- und Wachstumsgesetze drüsenbildener Karzinome. Verlag Thieme, Stuttgart 1950. — **Döderlein, A.,** Untersuchungen über eosinophile Leukozyten beim Krebs. (Erscheint im Archiv für Geschwulstkrankheiten.) — **Donat,** Die Reaktionen des lymphatischen Gewebes beim Krebs. Ztschr. f. Krebsforschg. **54** (1943). — **Fischer, Walther,** Die Geschwulstmetastasen. Zbl. Chir., **77**, H. 43a (1952). — Ders., Die Reaktionen des Organismus bei bösartigen Geschwülsten. Wissenschaftl. Ztschr. der Friedrich-Schiller-Universität Jena **1951/52**, H. 3. — Ders., in Verh. der Deutschen Pathol. Ges., **24**, 263 (1929). — Ders., Zur Diagnose der Hautkrebse. Referat in der Dermatologischen Gesellschaft. Jena 1952. — **Fromme, A.,** Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Karzinoms. Beitr. z. Krebsforschg **I.** Verlag Steinkopff, Dresden 1953. — **Kühl, Ilse,** Die eosinophilen Zellen im Gewebe bei Ulcus ventriculi et duodeni und bei Appendizitis. Zieglers Beitr. **1913, 1953,** S. 208. — **Walther, Hans E.,** Krebsmetastasen. Verlag B. Schwabe, Basel 1948.

(Aus dem Institut für Pathologische Anatomie und Histologie der Universität Pavia. Vorstand: Prof. Dr. Alfonso Giordano.)

Schwere Mißbildungen des Neuralrohres bei zwei Schwestern.

(Anenzephalie und Meningozele; Spina Bifida mit Klippel-Feilschem Syndrom.)

Von **Alfonso Giordano** und **Marco Fraccaro.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

Die Morphologie und die Klassifikation der Mißbildungen des Zentralnervensystems haben in den letzten zwanzig Jahren bedeutende erklärende Beiträge erhalten, unter denen wir an die von Gg. B. Gruber in Deutschland und von A. Giordano in Italien erinnern möchten. Man hat eine nosologische Einheit isoliert, welcher man den Namen splanchnozystische Dysenzephalie (Gruber und Giordano) gegeben hat. Man begegnet die größeren Schwierigkeiten, wenn man die Ätiologie dieser Mißbildungen betrachtet. Neue und bedeutungsvolle Kenntnisse haben die Aufmerksamkeit der Untersucher auf die Teratologie aufgerufen, welche von mancher Seite als statische Wissenschaft gemeint wurde; es genügt, daß wir die Erblichkeit, die Toxoplasmose, die materno-fötale Blutinkompatibilität und die akuten Virusinfektionen (Rubeola-Embryopathie) erwähnen (A. Giordano 1953). Nach diesen Vorbemerkungen möchten wir zu dem Studium von diesen Problemen mit einer kurzen kasuistischen Mitteilung beitragen.



Eigene Fälle.

Fall A. (Nr. 132 des Laboratoriums für die Humangenetik der Universität Pavia.)

Mo. M. Totgeborenes Mädchen. Die Mutter war zur Zeit der Geburt (24. 9. 1942) 27 Jahre alt und wie der Vater anscheinend normal und ohne pathologische Zeichen. Aus dem genealogischen Baum (Abb. 1) ergibt sich, daß eine Schwester des Vaters eine Tochter mit angeborenem **Pes equinus** hatte. Während der letzten Periode der Schwangerschaft sympathische Störungen.

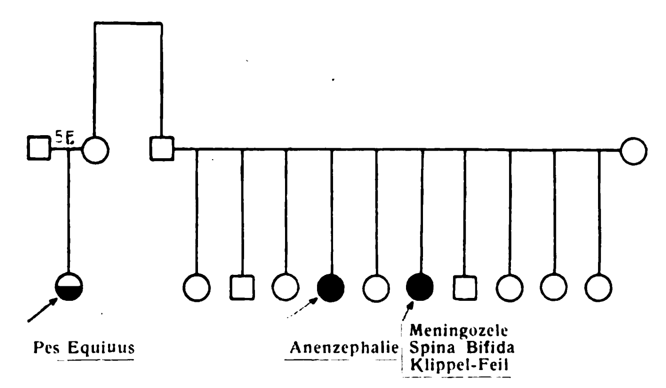


Abb. 1. Abgekürzter Stammbaum der Mo.-Sippe.

Spontane Geburt am Ende des 8. Monates. Mißgebildete Frucht der Gesamtlänge von 24 cm und des Gewichtes von 480 g. Die Plazenta mißt 17×16 cm und hat das Gewicht von 520 g. Es handelt sich um einen typischen Fall von Anenzephalie mit vollkommenem Fehlen des Schädeldaches und des Gehirns, welches von einer pseudoenzephalischen Masse fibroangiomatösen Geweben ersetzt ist (Abb. 2). Palatoschisis, beiderseitiger Klumpfuß, **Madelungsche** Hand.

Abb. 2. Fall A.

Der rechte obere Teil der Bauchwand stellt einen Defekt vor, durch welchen die Leber, der Magen, das Duodenum, der Dickdarm, der ganze Dünndarm und das Pankreas herauskommen. Die Lungen sind sehr klein und atelektasisch ohne Zeichen der Lappenteilung. Das Herz ist nicht mißbildet sowie die Nieren, welche nur kleiner als normal erscheinen; es ist nicht makroskopisch die Anwesenheit der Nebennieren festzustellen. Die röntgenologische Untersuchung erlaubt eine Synostose der Zervikalwirbel zu sehen.

Fall B[1]). (Nr. 133 des Laboratoriums für die Humangenetik der Universität Pavia.)

Mo. G. Schwester des Falles A. Die Mutter war zur Zeit der Geburt (18. 2. 1947) 32 Jahre alt. Mißbildete Frucht, welche 15 Minuten nach der Extraktion stirbt. Gesamtlänge 42 cm. Gewicht 2500 g (Abb. 3). Die Hauptbefunde sind: Stellung des Kopfes in dorsaler Hyperflexion, absolutes Fehlen des Halses, Drehung nach vorn und nach unten des Schultergürtels. Okzipitale Meningozele. Spina Bifida, welche die Okzipatalschuppe, die Bogen der Hals- und Brustwirbel bis zum 12. interessiert. Verschmelzung in zwei Knochenblöcken des Hals- und der ersten Brustwirbelkörper. Eingeweide ohne besonderen Befund.

Bemerkungen.

Die Beobachtung zweier Fälle von schweren Mißbildungen des Zentralnervensystems bei Geschwistern läßt vermuten, daß man es hier mit einem erblichen Bild zu tun hat. Die Anamnese der Mutter wurde vollkommen negativ in bezug auf jede krankhafte Erscheinung, welche man in Verhältnis mit den Mißbildungen der Deszendenz stellen könnte. Die Mißbildungen haben verschiedenen Ausdruck bei den zwei Schwestern (Anenzephalie bei einer, Meningozele und Spina Bifida bei der anderen), aber man könnte sie zu derselben normalen und kausalen Genese zurückführen, da beide pathologische Tatsachen Ausdruck eines primitiven Schlußdefektes des Neuralrohres sind. Bei beiden Fällen seht man Verschmelzung der Halswirbel.

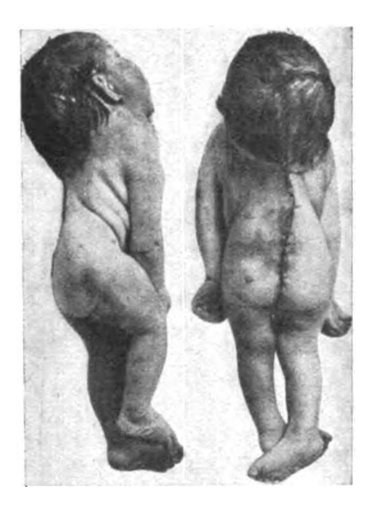


Abb. 3. Fall B.

Der Befund bei einer Geschwisterreihe von mehreren Fällen von Anenzephalie oder anderen Mißbildungen des Nervensystems ist bekannt, obwohl er ein seltenes Vorkommnis darstellt. Penrose (1946) beobachtete diesen Befund bei 7 unter, durch das Vorhandensein mindestens eines Falles gewählten, 137 Geschwisterreihen; Böök und Rayner (1950) bei einem Fall unter 67 und Polman (1950) bei mehr als 20 unter 181. Im Material von Penrose und Polman werden Anenzephalie, Spina Bifida und Hydrozephalus zusammengestellt, was manche Unschlüssigkeit verursachen könnte, besonders in bezug auf den Hydrozephalus. Anenzephalie und andere schwere Mißbildungen des Z. N. S. bei Geschwistern und bei Zwillingen sind von Schade (1939), Grebe (1935), Klein (1953) und von anderen beschrieben worden. Zweifellos solche Fälle (bei denen manchmal Konsanguinität der Eltern zu finden ist) sind für einen genischen, wahrscheinlich einfach rezessiven Faktor anzeigend.

Außerdem, wie Grebe in einer kürzlich erschienen Arbeit in „Folia Hereditaria et Pathologica“ gezeigt hat, es gibt ohne Zweifel nicht erbliche Formen von Anenzephalie, d. h. Phänokopien, welche mit Sicherheit durch exogene Ursachen bedingt sind (Pseudodysenzephalien von A. Giordano).

Literatur.

Böök, J. A., u. Rayner, S., Amer. J. hum. Genet. **2,** 61 (1950). — **Giordano, A.,** Pathologica **28,** 361. (1936). — Ders., Le Disencefalie. Laterza, Bari 1939. — Ders., Boll. Soc. med. chir., Pavia **63,** 449 (1949). — Ders., Recenti Progr. Med. **15,** 317 (1953). — **Grebe, H.,** Folia hered. path. **2,** 99 (1953). — **Gruber, Gg. B.,** Beitr. path. Anat. allg. Path. **93,** 459 (1934). — Ders., Verh. Dtsch. Path. Ges. **27,** 303 (1934). — Ders., Mißbildungen in Aschoff L., Pathologische Anatomie. Fischer, Jena 1936. — **Klein, D., Bersot, H., u. Borle, A.,** Confinia Neurol. **13,** 158 (1953). — **Penrose, L. S.,** Ann. Eugen. **13,** 73 (1946). — **Polman, A.,** Genetica **25,** 29 (1950). — **Schade, H.,** Erbarzt **7,** 116 (1939).

1) Dieser Fall wurde von den Herren A. Fortina und N. Masera beschrieben in einer Arbeit über das Klippel-Feilsche Syndrom (Fall 1) in „Biologica Latina“ **1,** 149 (1948).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.
Direktor: Prof. Dr. F. Feyrter.)

Experimenteller Beitrag zur Frage der perirenalen Hydronephrose.

Von **H. Girgensohn.**

Mit 1 Abbildung im Text.

Zystische Flüssigkeitsansammlungen in und unter der fibrösen Nierenkapsel sind unter verschiedenartigen Namen (perirenales Hygrom, perirenale Urinzyste, perirenales Zystoid, perirenale Hydronephrose, Pseudohydronephrose, Perinephritis serosa cystica, Hygroma renis, Hydrocele renis, Nierenkapselzyste, perirenal cyst, perinephric cyst, hydronéphrose externe u. a.) beschrieben worden. Gruber konnte in der Handbuchbearbeitung der Hydronephrose 1934 auf nur wenige Beobachtungen beim Menschen und einige Fälle beim Schwein hinweisen und ließ gleichzeitig von seinem Schüler Wallau ein linksseitiges perirenales Hygrom bei einem Säugling mit Harnstauung und Pyelonephritis beschreiben. Seither ist eine ganze Reihe von kasuistischen Arbeiten zu diesem Thema erschienen, welche die Pathogenese wenigstens teilweise aufklären konnten. Soweit nicht resorbierte Blutergüsse verschiedener Herkunft als Ursache in Frage kommen, ist in einem großen Teil der Fälle das gleichzeitige Vorliegen einer Harnstauung gefunden worden. Diese spielt nach Meinung zahlreicher Verfasser eine bedeutsame Rolle in der Pathogenese des Leidens.

In seinen Untersuchungen über den pyelovenösen Reflux und die Hydromechanik der Niere erzielte Fuchs zwar bei Injektionsversuchen eine Ausbreitung des unter Druck gesetzten Nierenbeckeninhaltes bis unter die Nierenkapsel, die spontane Entstehung einer perirenalen Flüssigkeitsansammlung bei experimenteller Harnstauung wird aber nicht erwähnt. Maas stellte 1878 bei einer Katze 11 Tage nach experimenteller Nierenquetschung eine perirenale „apoplektische Zyste" mit gelblicher Flüssigkeit fest. Albarran und Guyon berichteten 1890/99, daß sie bei einem Hund 7 Monate nach Harnleiterunterbindung eine Hydronephrose mit subkapsulärer Flüssigkeitsansammlung gefunden hätten.

Es ist merkwürdig, daß in den folgenden 5 Jahrzehnten bei den zahlreichen eingehend beschriebenen Versuchsreihen experimenteller Harnstauung das Auftreten einer perirenalen Hydronephrose nicht beobachtet oder nicht veröffentlicht wurde (Literatur bei Fabian, Fuchs, Gruber, Craciun und Zanne, Strong). Unter diesen Umständen erscheint die Beobachtung einer perirenalen Hydronephrose bemerkenswert, welche im Rahmen früher am Pathologischen Institut der Universität Leipzig (Direktor Prof. Dr. W. Hueck) vom Verfasser durchgeführter experimenteller Untersuchungen gemacht wurde.

Es handelt sich um ein Tier aus einer Reihe von rund 60 Harnleiterunterbindungen bei erwachsenen Kaninchen mit einer Dauer von 4 Stunden bis zu 8 Monaten.

Das männliche Kaninchen war nach der extraperitonealen doppelten Unterbindung und Durchtrennung etwa in der Mitte des linken Harnleiters zu keinen weiteren Versuchen verwendet worden, sondern hatte 6 Monate lang im Einzelkäfig ohne Zeichen einer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes gelebt. Ein Trauma irgendwelcher Art, etwa beim Reinigen des Käfigs, hat es in dieser Zeit nicht erlitten. Nach der Tötung ergab die Sektion an den übrigen Organen einen normalen Befund. Die rechte Niere zeigte die übliche kompensatorische Hypertrophie.

Im Gegensatz zum gewohnten Bild der mehr oder weniger großen Sackniere fand sich im linken Nierenlager unter dem Peritoneum eine kinderfaustgroße geschwulstartige Vorwölbung, welche den linksseitigen Bauch- und Retroperitonealraum ausfüllte, den Darm verdrängte und durch hartes, weißes Schwielengewebe mit der Wirbelsäule und der hinteren Bauchwand verlötet war. Das Gebilde, in welches der unterbundene Harnleiterstumpf hineinführte, wurde scharf herausgelöst, im ganzen formolfixiert und danach durch einen Schnitt quer zur Körperachse eröffnet. Wie in der Abb. 1 deutlich zu erkennen ist, besteht die Neubildung aus einem zystischen Hohlraum, welcher von einer dicken weißen Schwielenkapsel umgeben ist. Medioventral liegt die geringfügig vergrößerte und abgeplattete Niere in die Schwielenkapsel eingebettet und ist demnach durch die Zystenbildung nach medial und ventral verdrängt. Die Zyste enthielt eine leicht getrübte bräunliche Flüssigkeit und reichlich gallertige Klümpchen, welche an vielen Stellen auch der Wand anhaften (in der Abbildung rechts unten). Der Harnleiter und das Nierenbecken sind im Gegensatz zu der sonst nach 6 Monate alter Harnleiterunterbindung beim Kaninchen regelmäßig vorhandenen Sackniere nur ganz geringfügig erweitert. Der dorsale Teil des Kelchwinkels ist schwielig vernarbt. Von hier führt ein für eine mittlere Sonde gut durchgängiger Gang in den zystischen Hohlraum. Das Nierengewebe ist in der näheren und weiteren Umgebung des Ganges weißlich verfärbt, hart und undeutlich gezeichnet.

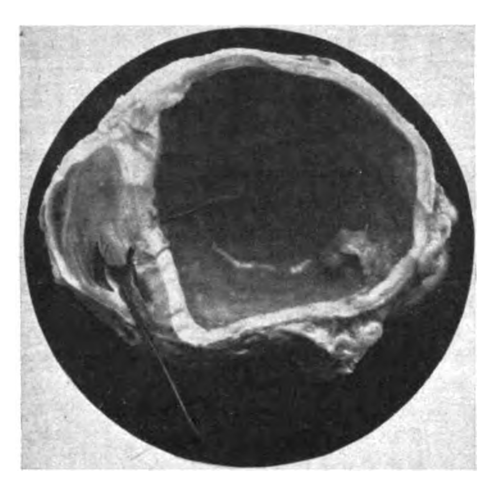


Abb. 1. Kraniale Hälfte der linken Niere und perirenalen Hydronephrose. Rechtwinklig gebogene Sonde im Harnleiter, Nierenbecken und Verbindungsgang zur perirenalen Zyste.

Histologischer Befund: Der Verbindungsgang führt vom dorsalen Fornixteil mitten durch das Nierengewebe in den zystischen Hohlraum. Er ist von einem weitgehend vernarbten, aber herdförmig noch zell- und gefäßreichen Granulationsgewebe ausgekleidet, welches reichlich Blutpigment enthält. Angrenzend ist das Nierengewebe vollständig vernarbt. Die Vernarbung läuft in eine immer schwächer werdende interstitielle Fibrose aus. Die ventrale Nierenhälfte zeigt ein fast normales histologisches Bild. Der Fornix ist spitzwinklig, der Winkel allerdings etwas größer als in einer normalen Niere.

Die Wand des zystischen Sackes besteht in den äußeren Schichten aus einem zellarmen und faserreichen kollagenen Bindegewebe, welches in den inneren Schichten teilweise ein zellreicheres, von Histiozyten, Fibroblasten und Rundzellen durchsetztes Gewebe enthält. In diesem ist ebenfalls Blutpigment herdförmig nachzuweisen. Eine epitheliale Auskleidung fehlt. In Elastica-van-Gieson-Schnitten ist an der Konvexität der Niere deutlich zu erkennen, wie die Fasern der fibrösen Nierenkapsel in das Narbengewebe der Zystenwand unter Bildung eines parietalen und viszeralen Blattes übergehen.

Die gallertigen Klümpchen erweisen sich als homogene Massen, welche durch Muzikarmin intensiv karminrot gefärbt werden. Ihre Identität mit der Masse der Helmkeschen Lymphgefäß- und Venenzylinder bei chronischer Harnstauung ist anzunehmen. Helmke konnte die Übereinstimmung in seinem Fall einer „paranephritischen Zyste" bei Hydronephrose (1938, S. 342) selbst nachweisen. Er kam auf Grund seiner Untersuchungen zu der Auffassung, daß das Harnmukoid den Bildungsstoff für diese Massen abgibt.

Die formale Pathogenese der beschriebenen Veränderungen ist leicht zu deuten. Zweifellos lag ein Fornixriß des Nierenbeckens vor, welcher tief in das Nierengewebe hineinreichte und zum Austritt des gestauten Nierenbeckeninhaltes führte. Dieser sammelte sich zwischen den Schichten der fibrösen Nierenkapsel und formte hier den zystischen Hohlraum. Der perirenale hydronephrotische Sack liegt also wie in der Mehrzahl der beschriebenen Fälle beim Menschen und Tier intrakapsulär. Die Rißbildung ging offenbar mit einer erheblichen Blutung einher, wie das reichliche Blutpigment am Verbindungsgang und im Gewebe der Zystenwand sowie die bräunliche Farbe des Zysteninhaltes beweisen. Aus der nur gering veränderten Gestalt des Nierenbeckens und der Niere kann man schließen, daß der Riß und damit der Druckausgleich zu einem Zeitpunkt aufgetreten sein müssen, an dem noch keine irreversiblen hydronephrotischen Veränderungen vorhanden waren. Nach den Beschreibungen der obenerwähnten Untersucher und eigenen Erfahrungen möchten wir annehmen, daß dieser Zeitpunkt innerhalb der ersten Woche nach der Harn-

leiterunterbindung liegt. In den folgenden Monaten hat dann die Harnabsonderung in das kommunizierende Hohlraumsystem Nierenbecken—Zyste stattgefunden und sekundär zu der Schwielenbildung geführt. Die Eigenheiten dieses Befundes dürften durch die zuerst von Minkowski und Friedrich verwendete Benennung „perirenale Hydronephrose" am besten gekennzeichnet sein.

In manchen Fällen eines derartigen Befundes ist in der Vorgeschichte eine äußere Gewalteinwirkung auf die Nierengegend angegeben, so daß man von einer traumatischen perirenalen Hydronephrose sprechen kann. Die Entstehungsbedingungen sind durch die Arbeiten von Fuchs u. a. geklärt. Schwieriger ist die Frage zu beantworten, warum es bei Harnstauung ohne äußere Gewalteinwirkung zu einer derartigen Bildung kommt.

Zuerst fand Fuchs die später von verschiedenen Untersuchern bestätigte Tatsache, daß der zur Sprengung des Nierenbeckens im Kelchwinkel notwendige Druck im Beginn der Harnstauung so erheblich absinkt, daß in diesem Stadium bereits Antiperistaltik der Harnwege oder plötzliche Steigerung des intraabdominalen Druckes eine Ruptur herbeiführen können. Damit übereinstimmend wiesen Helmke beim Menschen und Girgensohn beim Kaninchen nach, daß gerade im Beginn der Harnstauung sehr häufig Fornixrisse zu finden sind. Diese treten nach Girgensohn bei gleichzeitiger Entzündung oder infolge Gewebsauflockerung, z. B. bei Schwangerschaft, frühzeitiger auf und sind größer und tiefer als sonst. Die bereits von Fabian betonte große Bedeutung der Individualität für die Folgen der Harnleiterunterbindung dürfte zum Teil auf derartige Ursachen zurückzuführen sein.

Trotz dieser die Entstehung einer perirenalen Hydronephrose begünstigenden Umstände kommt es im weiteren Verlauf der Harnstauung regelmäßig zum Abheilen der Risse (Helmke) und zur Umformung der Innenarchitektur des Nierenbeckens im Sinne der Hydronephrose (Fuchs u. a.). In offenbar sehr seltenen (im Vergleich zur Häufigkeit der Harnstauung und Hydronephrose) Fällen laufen auch ohne äußere Gewaltwirkung die Vorgänge ab, wie sie bei der Erörterung der formalen Genese oben dargestellt wurden. Man kann wohl annehmen, daß, abgesehen von grober Gewalteinwirkung, nur ein im einzelnen schwer analysierbares ungewöhnliches Zusammentreffen besonders wirksamer begünstigender Faktoren dazu führen kann.

Überblickt man die Kasuistik der perirenalen Flüssigkeitsansammlungen, so erscheint die Vielfalt der Namen und Deutungen der Pathogenese verständlich. Denn von der groben traumatischen Ruptur über den pelvi-renalen Reflux, spontane Hämatome und rein entzündliche zystische Exsudatbildungen reicht die Reihe der Ursachen bis zu den in ihrer Entstehung umstrittenen serösen perirenalen Zystenbildungen. Da jedoch auch für pathogenetisch gleichartige Bildungen die verschiedensten Bezeichnungen gebraucht werden, wäre es der begrifflichen Klärung förderlich, wenn bestimmte Bezeichnungen mit bestimmten pathogenetischen Vorgängen in feste Verbindung gebracht würden.

Block hat sich 1932 mit der sinnverwirrenden Nomenklatur befaßt und eine Unterscheidung von perirenalen Urin-, Blut- und Serumzysten empfohlen, wobei er eine weitere genaue schematische Unterteilung gibt. Ähnlich schlug Spriggs 1952 vor, die perinephrischen Zystenbildungen in drei Gruppen einzuteilen: a) perinephrischer Harnaustritt; b) perinephrische Hämatome; c) perinephrische Zysten zweifelhafter Herkunft.

Diese an sich übersichtlichen Einteilungen berücksichtigen aber die Harnstauung, das Trauma, die Entzündung und das Zusammentreffen von Harnaustritt und Blutung nicht in ausreichendem Maße als die entscheidend wichtigen ursächlichen Faktoren zahlreicher Formen perirenaler Zystenbildung. Es scheint uns zweckmäßiger zu sein, die Pathogenese gegenüber der rein beschreibenden Einteilung in den Vordergrund zu stellen. Zum Schluß soll daher der Versuch gemacht werden, an Hand der Kasuistik eine pathogenetische Reihe aufzustellen und ihr bereits gebräuchliche Benennungen beizuordnen. Auf die Problematik der perirenalen Hygrome, welche bereits in dieser kurzen Zusammenstellung aufscheint, kann im Rahmen des Arbeitsthemas nicht näher eingegangen werden. In der Kasuistik müssen einige Fälle weggelassen werden, weil die unvollständige Beschreibung eine auch nur einigermaßen sichere Einordnung unmöglich machte, andere werden hinsichtlich der pathogenetischen Deutung mit einem Fragezeichen versehen.



Pathogenetische Einteilung der perirenalen zystischen Flüssigkeitsansammlungen.

A. **Keine Harnstauung:**

1. **Traumatisches perirenales Hygrom** (aus resorbiertem Hämatom entstanden): **Maas** 1878 (experim. Katze, pararenal?), **Minet** 1921 (mit sek. Hydronephrose? oder B 1?), **Hildebrand** III 1924, **Lepoutre** u. a. 1934, **Woodruff** und **Rupert** 1939.
2. **Traumatische perirenale Urinzyste** (nach Nierenbecken- und Nierenriß, bleibende Verbindung zwischen Nierenbecken und Zyste): **Picard** 1921, **Damm** 1932, **Johnson** und **Smith** 1941 (mit sek. Hydronephrose, pararenal?).
3. **Posthämorrhagisches perirenales Hygrom** (aus resorbiertem spontanen Hämatom verschiedener Ursache, Entstehung aus Hämatom manchmal schwer nachzuweisen und fraglich): **Malherbe** 1890, **Koch** 1912, **Hildebrand** I 1924, **Baló** IV 1925, **Löffler** 1927, **Fahr** 1926/1933, **Shih** und **Wu** 1941 (A 4?), **Miller** und **Cordonnier** 1949, **Spriggs** II und III 1952.
4. **Perirenales Hygrom** (Ursache? Perinephritis serosa — **Coenen**? Lymphstauung?): **Morot** 1886 (Schwein), **Hoffmann** 1895, **Minkowski-Friedrich** 1906, **Schmey** I—III 1915 (Schwein), **Krogius-Runeberg** II 1922, **Joest** I und II 1923 (Schwein), **Rennen** 1924 (A 3?), **Wilhelm** 1951.

B. **Harnstauung:**

1. **Traumatische perirenale Hydronephrose** (aus traumatischer Ruptur einer Hydronephrose): Literatur bei **Babitzki** 1912, **Pleschner** 1914, **Baretz** 1944. Häufiger pararenal, z. B. **Kaufmann** 1922.
2. **Perirenale Hydronephrose:**
   a) pelvirenaler Reflux infolge der Harnstauung mit bleibender Fistel zwischen Nierenbecken und perirenalem Hohlraum: **Babitzki** 1912, **Buerger** 1914, **Zinner** 1920, **Fergusson** 1944, **Girgensohn** 1954 (experim. Kaninchen).
   b) pelvirenaler Reflux infolge der Harnstauung nachzuweisen oder wahrscheinlich, aber keine Fistel: **Guyon** und **Albarran** 1890/1899 (experim. Hund), **Helmke** 1938, **Spriggs** I 1952;
   c) infolge Steindurchbruch bei Steinniere: **Block** 1932, **Menzel** 1950.
3. **Posthämorrhagisches perirenales Hygrom** (aus Hämatom, evtl. infolge Blutung aus Fornixriß): **Sohn** II 1921 (?), **Connerth-Rößle** I (B 4?) und II (noch im Stadium des Hämatoms) 1923, **Baló** III 1925, **Rizzi** 1936, **Weyeneth** 1942 (primär traumatische Hydronephrose, pararenal?).
4. **Perirenales Hygrom** (Ursache oft unsicher: Perinephritis nach Pyelonephritis? Perinephritis serosa? Protrahierter pelvirenaler Reflux? Lymphstauung?): **Albarran** 1890, **Kirmisson** 1899, **Löwenstein** 1920 (B 3?), **Krogius** I 1922 (B 3?), **Coenen** und **Silberberg** 1924, **Müller** 1927, **Wallau-Gruber** 1934, **Schopper-Schmitz** 1937.

Zusammenfassung.

Es wird das Auftreten einer perirenalen Hydronephrose infolge Fornixriß nach experimenteller Harnleiterunterbindung beim Kaninchen beschrieben. Die Pathogenese dieses sehr seltenen Ereignisses wird erörtert. Die bisher veröffentlichten Beobachtungen traumatischer oder spontaner perirenaler zystischer Flüssigkeitsansammlung bei Mensch und Tier sowie die wenigen einschlägigen experimentellen Befunde werden nach pathogenetischen Gesichtspunkten in Gruppen eingeteilt und diesen bestimmte Benennungen beigeordnet.

Literatur.

Albarran, J., Sem. méd. **1899**, 165; Rev. de Chir. **19**, 825 (1899). — **Babitzky, P.**, Arch. klin. Chir. **97**, 993 (1912). — **Baló, J.**, Beitr. path. Anat. **73**, 598 (1925). — **Baretz, L. H.**, J. of Urol. **52**, 184 (1944). — **Block, W.**, Z. Urol. **26**, 788 (1932). — **Buerger, L.**, Amer. J. Surg. **28**, 266 (1914). — **Coenen, H.**, Beitr. klin. Chir. **70**, 494 (1910); Arch. klin. Chir. **126**, 77 (1923). — Ders., u. **Silberberg, M.**, Beitr. klin. Chir. **130**, 374 (1924). — **Connerth, O.**, Z. urol. Chir. **11**.

169 (1923). — **Craciun, F. C.**, et **Zanne, D.**, Ann. d'Anat. path. **12**, 643 (1935). — **Damm, E.**, Z. Urol. **26**, 399 (1932). — **Fabian, E.**, Bibl. Med. Abt. C, Heft 18, Stuttgart 1904. — **Fahr, Th.**, Dtsch. med. Wschr. **1938**, I, 238; Zbl. Path. **37**, 433 (1926). — **Fergusson, J. D.**, Brit. J. Surg. **31**, 283 (1944). — **Friedrich, P. L.**, Dtsch. med., Wschr. **1906**, I, 84. — **Fuchs, F.**, Dtsch. Z. Chir. **224**, 353 (1930); Z. urol. Chir. **33**, 1 (1931) **42**, 80 (1936). — Ders., u. **Popper, H.**, Virchows Arch. **299**, 203 (1937). — **Gabrielli, S.**, e **Girgensohn, H.**, Arch. ital. Urol. **13**, 519 (1936). — **Girgensohn, H.**, Verh. dtsch. path. Ges. **29**, 310 (1936); Klin. Wschr. **15**, 1361 (1936); Z. Kreislaufforschg **41**, 111 (1952). — **Gruber, Gg. B.**, Handb. spez. path. Anat. **VI**/2, 718 (1934). — **Guyon** et **Albarran**, Arch. de méd. exp. et d'anat. path. **1890**, Nr. 2. — **Helmke, K. H.**, Verh. dtsch. path. Ges. **29**, 298 (1936); Virchows Arch. **302**, 323 (1938). — **Hildebrand, O.**, Arch. klin. Chir. **130**, 337 (1924). — **Hoffmann, K.**, Med. Diss. Königsberg 1895. — **Joest, E.**, Zbl. Path. Sonderbd. zu **33**, 344 (1923). — **Johnson, C. M.**, and **Smith, D. R.**, J. of Urol. **45**, 152 (1941). — **Kaufmann, E.**, Lehrb. spez. path. Anat. 7. u. 8. Aufl. **2**, 1101 (1922). — **Kirmisson, M.**, Rev. de Chir. **19**, 825 (1899); Sem. méd. **1899**, 165. — **Koch, M.**, Naturforschervers. Köln 1909. — **Krogius, A.**, Zbl. Chir. **49**, 445 u. 689 (1922). — **Lepoutre, C.**, **Delattre** et **Paget**, Bull. Soc. franç. d'urol. **1934**, 42 — **Löffler, H.**, Z. urol. Chir. **23**, 62 (1927). — **Löwenstein**, Berl. klin. Wschr. **1920**, 1177. — **Maas, H.**, Dtsch. Z. Chir. **10**, 126 (1878). — **Malherbe, A.**, Ann. des mal. des orig. génito-urin. **8**, 268 (1890). — **Menzel, E.**, Beitr. klin. Chir. **181**, 257 (1950). — **Miller, J. A.**, and **Cordonnier, J. J.**, J. of Urol. **62**, 13 (1949). — **Minet, H.**, J. d'urol. **11**, 581 (1921). — **Minkowski, O.**, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **16**, 260 (1906). — **Morot**, Bull. Soc. de méd. vét. **1886** (zit. nach Joest). — **Müller, E.**, Beitr. klin. Chir. **138**, 733 (1927). — **Picard, E.**, Arch. klin. Chir. **115**, 636 (1921). — **Pleschner, H. G.**, Z. urol. Chir. **2**, 281 (1914). — **Rennen, K.**, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **37**, 139 (1924). — **Rizzi, I.**, Pathologica **28**, 537 (1936). — **Schmey, M.**, Berl. klin. Wschr. **52**, 209 (1915). — **Schmitz, C. H.**, Med. Diss. Gießen 1937. — **Schopper, W.**, Verh. dtsch. path. Ges. **30**, 443 (1937). — **Shih, H. E.**, and **Wu, S. D.**, Chinese Med. J. **59**, 256 (1941) (zit. nach Spriggs). — **Sohn, A.**, Dtsch. Z. Chir. **164**, 48 (1921). — **Spriggs, A. J.**, J. of Urol. **67**, 414 (1952). — **Strong, K. C.**, Arch. Path. **29**, 77 (1940). — **Wallau, F.**, Med. Diss. Göttingen 1934. — **Weyeneth, R.**, Beitr. klin. Chir. **172**, 528 (1942). — **Wilhelm**, Zbl. Chir. **1951**, 714. — **Woodruff, S. R.**, and **Rupert, H. S.**, J. of Urol. **41**, 919 (1939). — **Zinner, A.**, Z. urol. Chir. **5**, 319 (1920).

(Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der Farbenfabriken „Bayer“ Wuppertal-Elberfeld.
Leiter: Prof. Dr. med. G. Domagk.)

Beitrag zur vergleichenden Onkologie der bösartigen Geschwülste des Magens.

Beobachtungen über ein gehäuftes Vorkommen von Magenkrebs bei Inzuchtmäusen.

Von **Chr. Hackmann.**

Mit 11 Abbildungen im Text.

Nach den im Schrifttum vorliegenden Mitteilungen werden bösartige Geschwülste des Magens bei Tieren selten beobachtet. Maud Sly fand nach einer Zusammenstellung aus dem Jahre 1917 unter 16500 Sektionen bei Mäusen nur vier Magenkarzinome. Nach den Angaben von Jaffé waren bis 1931 insgesamt nur elf Tumoren des Magens bei Mäusen bekanntgeworden. Auch bei Haustieren werden nach Dobberstein Geschwülste des Magens nur in geringer Zahl gefunden.

Der Umstand, daß Geschwülste des Magens bei Tieren viel weniger häufig beobachtet werden als beim Menschen, hat verständlicherweise zu Schlußfolgerungen über die Ätiologie des Magenkrebses geführt. Es kommt daher gerade bei dieser Krebslokalisation der vergleichenden Onkologie eine besonders wichtige Aufgabe zu, und eine eingehende Untersuchung dieser Frage erscheint notwendig.

Aus dem Vorstehenden geht bereits hervor, daß wir dem von K. H. Bauer zitierten Satz von Hindhede: „Der Mensch ist das einzige Säugetier, das an Magenkrebs stirbt“, in dieser Ausschließlichkeit nicht vorbehaltlos zustimmen können. Magenkrebse kommen auch bei Tieren unzweifelhaft vor. Umstritten ist lediglich die Frage, wie häufig kommen

sie bei den einzelnen Tierarten vor und ferner, welches sind die wirklichen Ursachen der allenfalls bestehenden Abweichungen in der Häufigkeit gegenüber dem Menschen.

Ehe wir in eine Erörterung darüber eintreten können, welches die Gründe für bestehende Unterschiede zwischen Tier und Mensch hinsichtlich der Magenkrebshäufigkeit sind — solche Gründe könnten beispielsweise in unterschiedlicher Exposition gegenüber exogenen, mit der Nahrung aufgenommenen Noxen, aber auch in anatomischen Unterschieden und sonstigen Faktoren zu suchen sein — verlohnt es sich aber einmal, der Frage nachzugehen, wieweit überhaupt die Erhebungen über die Magenkrebshäufigkeit bei Tieren einen Vergleich mit den Verhältnissen beim Menschen zulassen.

Daß Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Krebsformen bei den verschiedenen Tierarten vorkommen, kann als sicher angenommen werden. Es ist jedoch ebenfalls bekannt, daß auch bei ein und derselben Tierart — beispielsweise bei Mäusen — Zuchtvariationen mit sehr verschiedener Frequenz an bestimmten Krebslokalisationen erzielt werden können, ohne daß man daraus ohne weiteres auf exogene Einflüsse schließen kann. Was die bösartigen Geschwülste des Magens anbetrifft, so interessiert in unserem Zusammenhang vor allem die Frage, ob es Tierarten oder Tierstämme gibt, die eine der menschlichen Häufigkeit vergleichbare Frequenz an Magenkrebs aufweisen. Da beim Menschen die Häufigkeit des Magenkrebses eine Beziehung zum Lebensalter aufweist und ein gehäuftes Vorkommen erst in den höheren Lebensjahrzehnten beobachtet wird, ist es unter der Annahme ähnlicher Verhältnisse beim Tier notwendig, solche Tiere zum Vergleich heranzuziehen, die auch tatsächlich in einer dem Menschen vergleichbaren Weise das ihnen von der Natur zugebilligte Lebensalter erreichen. Dobberstein weist mit Recht auf die großen Schwierigkeiten hin, welche, soweit es sich um Haustiere handelt, der einwandfreien statistischen Auswertung aus diesen Gründen entgegenstehen. Aber auch wenn wir die in den Laboratorien gehaltenen Säugetiere für einen Vergleich heranziehen wollen, müssen wir feststellen, daß die Bedingungen vielfach derart sind, daß ein Urteil über die Magenkrebsfrequenz nicht zu gewinnen ist, weil das dazu erforderliche höhere Lebensalter gar nicht erreicht wird. Wir würden natürlich auch beim Menschen nur zu einer sehr geringen Magenkrebshäufigkeit kommen, wenn wir etwa vorzugsweise Personen bis zur Mitte des „normalen Lebensalters", in die Erhebungen einbeziehen würden.

Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen werden vielfach in so großen Mengen gehalten, daß statistische Untersuchungen durchaus geführt werden könnten, wenn es sich nicht um Tiere handelte, die ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle weit vor ihrem „natürlichen" Lebensende zu Tode kommen.

Seit einer Reihe von Jahren halten wir in unseren Laboratorien eine Anzahl von Mäuse-Inzuchtstämmen und konnten dabei Beobachtungen machen, die wir als Beitrag zu der Frage, mit welcher Häufigkeit Magenkrebs bei Säugetieren, insbesondere bei Mäusen, vorkommt, verwerten können. Nach unseren Feststellungen können Mäuse bei guter Pflege ein Alter von 3—4 Jahren erreichen, und zwar scheint es auch hier „langlebige" und „kurzlebige" Stämme und Familien zu geben, wie ja auch beim Menschen eine gewisse erbbedingte Langlebigkeit beobachtet wird. Im hohen Alter zeigen die Tiere zahlreiche Erscheinungen der Vergreisung, wie Haarausfall, Grauwerden der Haare bei schwarzem Fell, Alterserkrankungen (grauer Star, Arthrosis deformans, Altersatrophie). Für gewöhnlich sind die kleinen Nagetiere, und besonders die Mäuse, zahlreichen Erkrankungen unterworfen. Dieser Umstand erklärt neben der Tatsache, daß Versuchsmäuse gewöhnlich schon im Alter von einigen Wochen dem Verwendungszweck zugeführt werden, daß wohl in den meisten Laboratorien die Tiere nur ausnahmsweise und in geringer Anzahl ein so hohes Lebensalter erreichen. Diesen Verhältnissen möchten wir es vor allem zuschreiben, daß die Ansicht entstehen konnte, das Vorkommen von Magenkrebs sei eine dem Menschen allein eigentümliche Erscheinung, die mit abgearteten Nahrungs- und Kochgewohnheiten zusammenhinge. Jedenfalls beobachteten wir bei unserem Tiermaterial eine außerordentlich große Zahl von Magenkarzinomen, sobald wir unser Augenmerk auf diese Dinge richteten.

Zunächst fanden wir bei Versuchsmäusen, die mit chemischen Stoffen viele Monate vorher parenteral (durch subkutane Injektion) behandelt waren und bis zum spontanen Lebensende beobachtet wurden, eine Reihe von Magentumoren. Es war naheliegend,

dieses Ergebnis als Folge der Behandlung anzusehen, wenngleich es überraschen mußte, daß nach subkutaner Injektion die Geschwulst sich im Magen lokalisieren sollte. Die weitere Prüfung ergab aber dann, daß auch bei den alten unbehandelten Tieren des Inzuchtstammes, dem die Versuchstiere entnommen waren, Magenkrebse durchaus nicht selten waren. Diese Zuchttiere waren niemals irgendwelchen chemischen Stoffen absichtlich ausgesetzt worden und erhielten ein Körnermischfutter, bestehend aus etwa 85% Hafer, 5% Sonnenblumenkerne, 10% Garneelen, dazu Grünfutter (Salat oder Haferpflänzchen) und Wasser. Wir fanden bei Tieren, die für Versuche verwendet worden waren und bis zum Lebensende beobachtet wurden, bei drei Inzuchtstämmen sowie bei gekauften Züchtermäusen die folgende Häufigkeit an Magentumoren:

Tabelle 1.

Tiermaterial (Mäuse)	Zahl der sezierten Tiere	Adenokarzinom des Drüsenmagens	Plattenepithelkarzinom des Vormagens	Gesamtzahl der malignen Geschwülste	Prozent
Inzuchtstamm „SW" ..	688	19 + 1 Sarkom	13	33	4,79
Inzuchtstamm „dilute brown"	70	—	—	—	—
Inzuchtstamm C_3H	100	—	1	1	1,0
Händlermäuse (Gro) ...	277	9	1	10	3,65
	1135	29	15	44	3,88

Wir finden also bei diesen bis zum Lebensende beobachteten Tieren verschiedener Herkunft einen verhältnismäßig sehr hohen Prozentsatz von Geschwülsten des Magens bei dem Inzuchtstamm „SW" und den Händlermäusen. Es wurden hierbei nur solche Geschwülste mit einbezogen, welche histologisch alle Merkmale der Bösartigkeit aufwiesen, nicht aber Geschwülste, deren Malignität nicht eindeutig feststand. Es wurden bei dem aufgeführten Tiermaterial in weiteren 55 Fällen Epithelwucherungen, papillomatöse Geschwülste, Hyperkeratosen (des Vormagenepithels) gefunden, die als präcanceröse Stadien angesehen werden könnten, aber kein Tiefenwachstum erkennen ließen und daher nicht in die vorstehende Aufstellung mit aufgenommen wurden.

Natürlich gibt diese Aufstellung noch keinen zuverlässigen Eindruck von der tatsächlichen Häufigkeit des Magenkrebses bei Mäusen, weil es sich ja um Tiere handelt, die in Versuchen mit den verschiedensten chemischen Stoffen bereits behandelt worden waren (z. B. in Toxizitätsversuchen), so daß der Einwand nicht zu widerlegen ist, daß die Behandlung die Tumorfrequenz beeinflußt haben könnte. Es besteht außerdem aber auch die Möglichkeit, daß die „natürliche" Lebensfrist dieser Tiere durch die Verwendung in den Versuchen abgekürzt wurde, wenngleich die Behandlung zeitlich schon mehrere Monate zurücklag.

Nachdem jedoch unsere Aufmerksamkeit auf diese auffallend hohe Magenkrebsfrequenz gerichtet war, beobachteten wir für die Zeit vom 1. 1. 1952 bis 1. 6. 1953 bei den eines „natürlichen" Todes gestorbenen alten Tieren des Inzuchtstammes „SW", die niemals eine Behandlung irgendwelcher Art erfahren hatten und nur für Zuchtzwecke dienten, unter 126 sezierten Mäusen 17 maligne Geschwülste des Magens (s. Tabelle 2).

Tabelle 2.
Bösartige Geschwülste des Magens bei spontan gestorbenen Tieren des Inzuchtstammes „SW".

Zahl der sezierten Tiere	Geschwülste des Vormagens	Geschwülste des Drüsenmagens	Gesamtzahl	Prozent
126	6	11	17	13,4

Bei den Geschwülsten des Vormagens handelte es sich in allen Fällen um Plattenepithelkarzinome. Im Drüsenanteil des Magens fanden sich in allen Fällen Adenokarzinome.

Bei zwei Tieren fand sich ein Plattenepithelkarzinom des Vormagens und ein Adenokarzinom der Drüsenmagenschleimhaut gleichzeitig.

Bei weiteren sieben Tieren wurden geschwulstartige Wucherungen der Schleimhaut gefunden, die bei der histologischen Untersuchung nicht eindeutig als bösartig eingereiht werden konnten, und deshalb in der vorstehenden Tabelle nicht mit aufgeführt sind.



Abb. 1. Stamm SW K 87 M ♀. 24. 4. 1953. Magentumor.

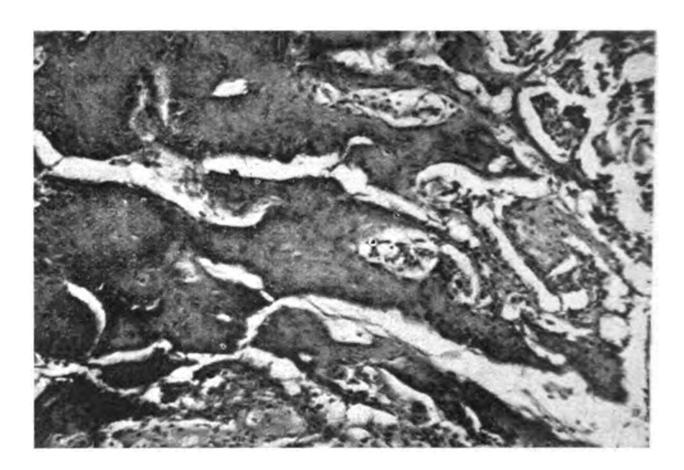


Abb. 2. Dieser Tumor konnte mit Erfolg auf andere Individuen desselben Inzuchtstammes transplantiert werden (Nr. 76). Großes Plattenepithelkarzinom des Magens bei einem 441 Tage alten Tier des Inzuchtstammes „SW". Metastasen in der Leber. Der Tumor war als überhaselnußgroße Geschwulst schon beim lebenden Tier durch die Bauchdecken hindurch festzustellen. Nach Eröffnung der Bauchhöhle fanden sich im Magen die ganze Höhlung ausfüllende, bröckelige Massen, welche die Magenwandung an manchen Stellen durchwuchert hatten. In der Leber fand sich eine Metastase von etwa 2 mm Durchmesser (s. Abb. 1).

Im Vormagen beobachtet man in diesen Fällen die verschiedenen Stadien der Plattenepithelwucherung mit mehr oder weniger starker Keratinisierung sowie das Auftreten von papillomatösen Geschwülsten in gelegentlich außerordentlich starkem Grade. Diese Bildungen erinnern weitgehend an die proliferativen Prozesse, welche auf der äußeren Haut nach Pinselung mit cancerogenen Stoffen entstehen und als präcanceröse Vorgänge vielfach beschrieben worden sind.

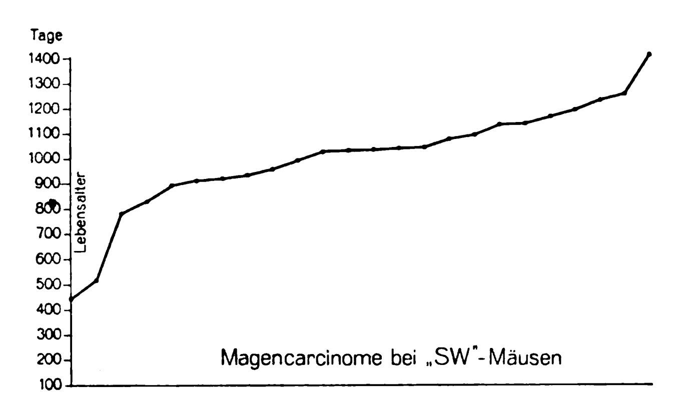
Im Drüsenanteil des Mäusemagens kommen Hyperplasien, flache beetartige Wucherungen des Drüsenepithels, aber auch kleinere oder größere Geschwülste, die sich über das Niveau der Schleimhaut erheben, sowie Wucherungen des Drüsenepithels, die sich unter das Vormagenepithel schieben, vor. Gelegentlich haben wir auch Gewebswucherungen im Vormagen wie auch im Drüsenanteil gleichzeitig gefunden.

In manchen Fällen ist die Veränderung streng auf eine bestimmte Stelle lokalisiert (s. Abb. 7), in anderen Fällen ist ein großer Teil der Magenschleimhaut davon betroffen.

Hinsichtlich des Lebensalters der an Magenkrebs erkrankten Mäuse des „SW"-Stammes konnten wir die folgenden Feststellungen machen: Das jüngste Tier, bei dem Magenkrebs gefunden wurde, war 441 Tage alt. Dieses Tier hatte gleichzeitig ein Adenokarzinom des Drüsenanteils und ein verhornendes Plattenepithelkarzinom des Vormagens mit Metastasen in der Leber (Abb. 1 und 2). Die übrigen Tiere waren jedoch wesentlich älter, das älteste war 1403 Tage alt.

Die nachfolgende Darstellung zeigt die Beziehung zum Lebensalter bei den Tieren des Inzuchtstammes „SW“ (s. Tabelle 3).

Tabelle 3.



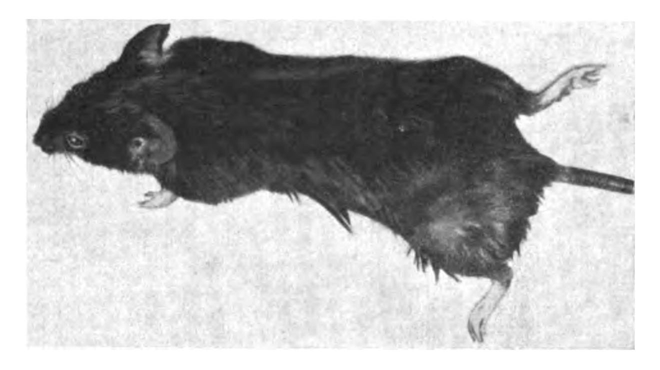


Abb. 3. In die **Muskulatur des linken Hinterschenkels transplantiertes Magenkarzinom (Transplantationsversuch vom 24. 4. 1953).**

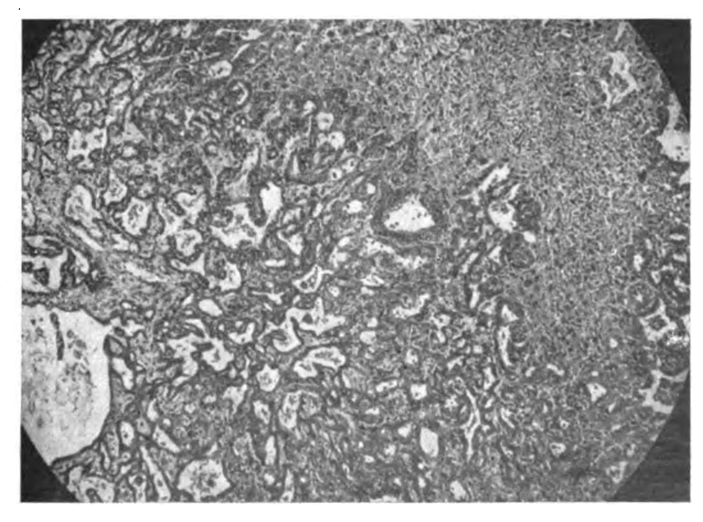


Abb. 4. In die **Muskulatur** transplantiertes Magenkarzinom der Maus (**Nr.** 80). Auch intraperitoneal ließ sich der Tumor mit Erfolg transplantieren. Vergr. 500×. HE-Färbung.

Es ist daraus zu erkennen, daß auch bei diesen Mäusen, ebenso wie beim Menschen die Magenkrebshäufigkeit in einer gewissen Beziehung zum Alter steht. Nur in zwei Fällen fanden wir bisher Magenkrebs bei Mäusen, die jünger als 2 Jahre waren. In allen anderen Fällen handelte es sich um Tiere, welche sich etwa im letzten Drittel ihrer „natürlichen" Lebensfrist oder sogar im Greisenalter befanden.

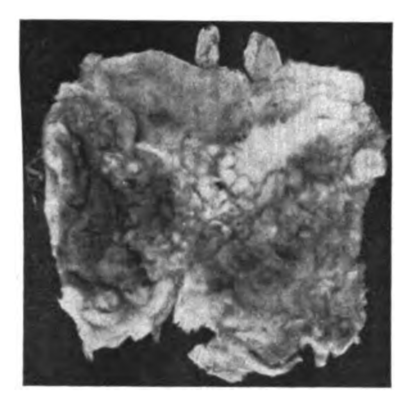


Abb. 5. K 4. M 3. † 4. 10. 1951.

Der unzweifelhaft bösartige Charakter der Geschwülste geht auch daraus hervor, daß — wenn auch nicht gerade regelmäßig, so doch in einer ganzen Reihe von Fällen — Metastasen in anderen Organen festgestellt wurden. Wir fanden Metastasen vor allem in der Leber, gelegentlich aber auch in den Nieren und in der Lunge.

Hinsichtlich der Ätiologie der bei unseren Mäusen beobachteten Magenkrebse konnten wir keine irgendwie beweisbare Feststellungen treffen.

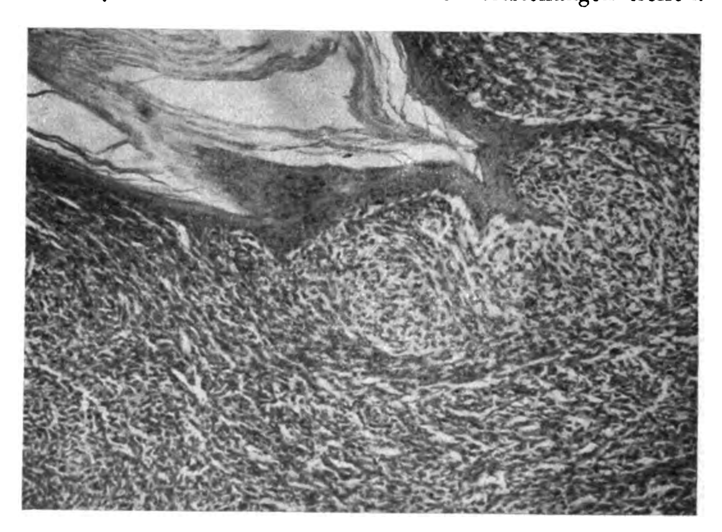


Abb. 6. K 4. M 3. † 4. 10. 1951. Magensarkom.

Für die zunächst naheliegende Vermutung, daß es sich um cancerogene Effekte von chemischen Stoffen handeln könnte, hervorgerufen durch absichtliche Verabreichung bei den Versuchstieren — oder durch unbeabsichtigte Zufuhr im Futter —, ließen sich keine Hinweise gewinnen. Es zeigte sich, wie schon erwähnt, daß die nur zur Zucht verwendeten Mäuse ebenso, ja noch häufiger, Magenkrebse bekamen als die Versuchstiere und ferner, daß die Tiere des Inzuchtstammes „S W" besonders häufig befallen waren, während die „dilute brown" und die C_3H-Inzuchtmäuse diese Häufigkeit nicht zeigten, obwohl das Futter für alle Tiere vollkommen gleich war.



Abb. 7. Multiple Papillome in der Schleimhaut des Drüsenmagens einer Maus der Inzuchtstammes „S W".

Eine weitere Möglichkeit, die ernsthaft in Betracht zu ziehen wäre, ist das Vorkommen von Parasiten. Wir haben, da ja das Vorkommen von Spiropterakarzinomen bei Ratten und Mäusen seit langem bekannt ist, unser Augenmerk auch dieser Frage zugewandt.

Wir haben bisher nicht regelmäßig Hinweise für eine parasitäre Ursache gefunden. In einzelnen Fällen fanden wir in den histologischen Schnitten Parasiten oder Elemente, die für solche gehalten werden könnten. In den meisten Fällen blieb aber die Fahndung nach Parasiten erfolglos.

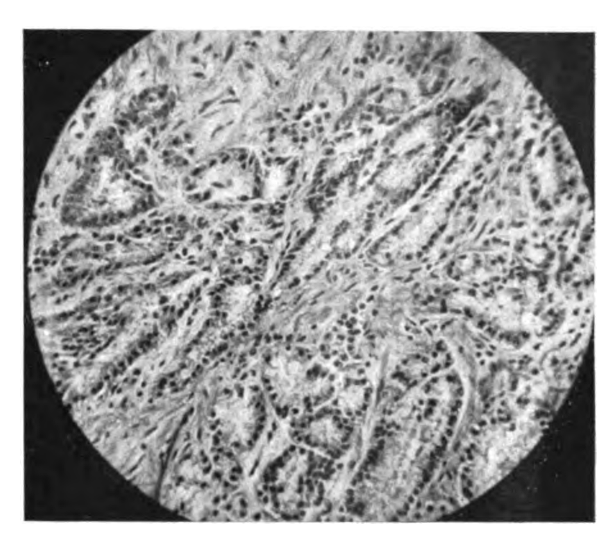


Abb. 8. Adenokarzinom des Drüsenmagens bei einer Maus des Inzuchtstammes „SW". Vergr. 60×. HE-Färbung.

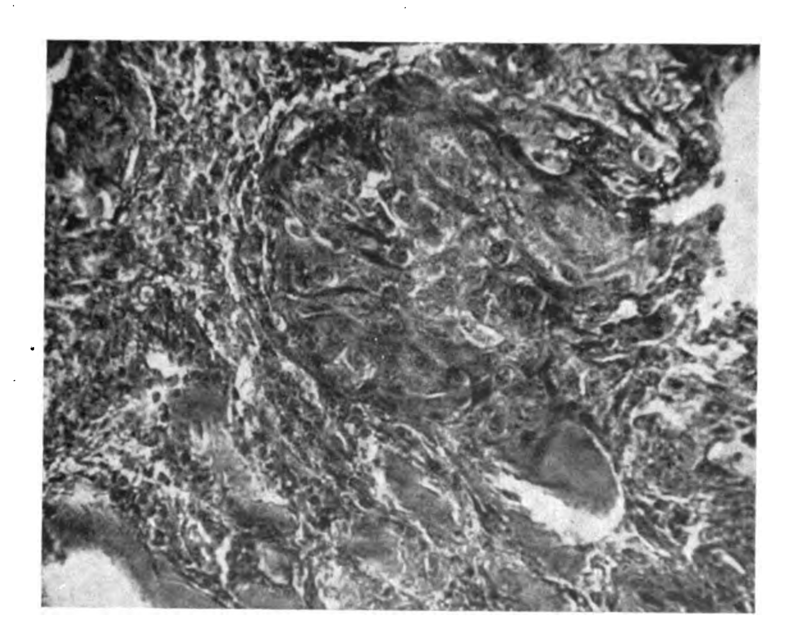


Abb. 9. Metastasen in der Leber. Adenokarzinom des Magens. Vergr. 80×. HE-Färbung.

Dies beweist natürlich keineswegs, daß nicht doch eine parasitäre Ursache in Frage kommt, da die „Erreger" zum Zeitpunkt der Untersuchung längst verschwunden sein könnten. Andererseits ist auch der Schluß nicht ohne weiteres zulässig, daß vorgefundene Parasiten die Ursache der Geschwülste sein müssen — sie könnten ja auch nur zufällig vorhanden sein, ohne daß sie die Krebse hervorgerufen haben. Das typische Bild der

Spiroptera, wie es in den Untersuchungen von Fibiger beschrieben wird, fanden wir bei unseren Tieren bisher nicht.

Es sind weitläufige Untersuchungen notwendig, ehe wir über die eigentliche Ursache der Magenkrebse bei Mäusen, über die vorstehend berichtet wurde, etwas sicheres aussagen können.

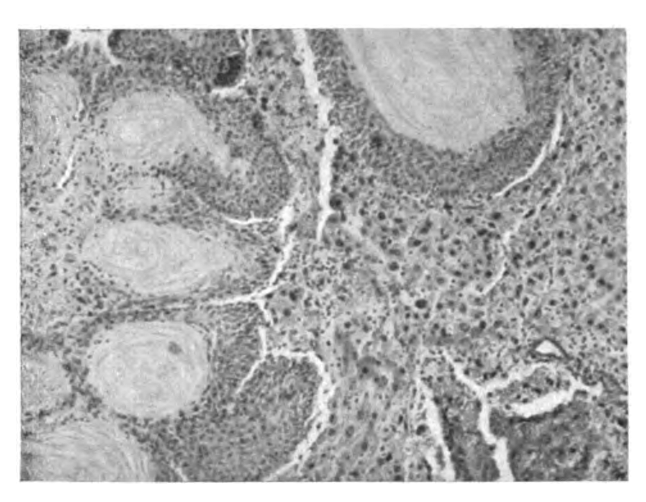


Abb. 10. Metastasen in der Leber. Plattenepithelkarzinom des Magens. Vergr. 120×. HE-Färbung.

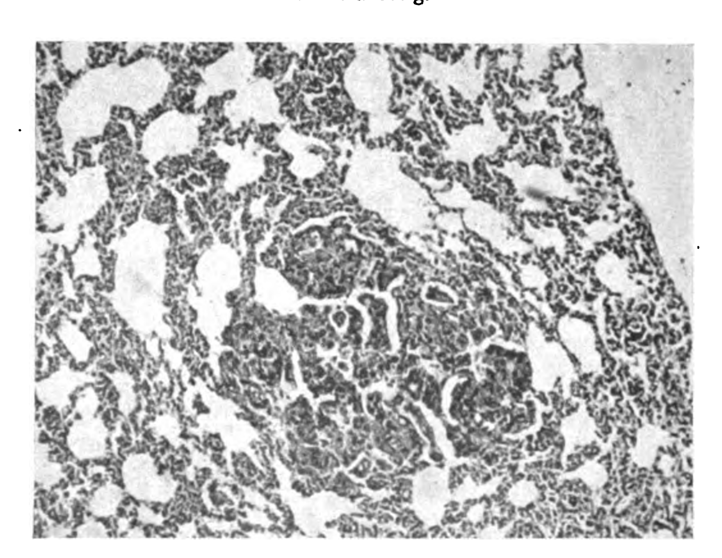


Abb. 11. **Metastasen in der Lunge. Adenokarzinom des Magens. Vergr. 120×. HE-Färbung.**

Zusammenfassung.

Bei der Beobachtung von Mäusen bis zum natürlichen Tode wurden bösartige Geschwülste des Magens in verhältnismäßig großer Zahl festgestellt.

Unter 1135 Mäusen verschiedener Herkunft wurden 44 Tiere (= 3,88 %) mit Magenkrebs gefunden. Es handelte sich in diesem Fall um Mäuse, welche in der vorausgegangenen Zeit für die verschiedensten Versuchszwecke verwendet worden waren.

Aber auch bei Zuchttieren des Stammes „S W", die niemals irgendeiner Behandlung unterworfen worden waren, wurden bei 126 sezierten Tieren 17 Magenkarzinome (= 13,4 %) gefunden.

Bei den Inzuchtstämmen C_8H und „dilute brown" (Little) wurde diese hohe Frequenz nicht beobachtet.

Es besteht eine eindeutige Beziehung zwischen dem Auftreten der Magenkrebse und dem Lebensalter. Alle Tiere waren älter als 14 Monate. Meistens traten die Geschwülste im Alter zwischen 25 und 46 Monaten auf, was etwa dem letzten Drittel der natürlichen Lebenszeit entspricht.

Über die Ursachen dieser hohen Frequenz an Magenkrebs können noch keine Aussagen gemacht werden.

Für die wertvolle Mitarbeit bei der Durchführung dieser Untersuchungen und insbesondere für die Herstellung der histologischen Schnitte bin ich Frl. M. Götzen zum größten Danke verpflichtet.

Literatur.

Bauer, K. H., Das Krebsproblem. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1949, S. 657. — **Dobberstein,** Referat auf der Veterinär-Pathologentagung in Marburg 1953. — **Jaffé, R.,** Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Springer-Verlag, Berlin 1931. — **Sly, Maud,** zit. nach Jaffé, S. 788.

Zur Frage der sarkomatösen Entartung gutartiger Riesenzellentumoren der Knochen.[1])

Von **L. Haslhofer.**

Mit 4 Abbildungen im Text.

In der vielfach erörterten Frage, ob es bösartige Riesenzellentumoren der Knochen gibt, muß von vornherein die Einschränkung gemacht werden, daß dabei die Tarnung osteogener Sarkome als Riesenzellentumoren und die Entstehung eines Sarkoms auf dem Boden einer Ostitis deformans Paget außer Betracht bleiben, zwei Punkte, die früher nicht wenig zur Verwirrung in dieser Frage beigetragen haben. Selbstverständlich sind hierbei auch die Fälle ausgeschieden, die zwar als Riesenzellentumoren diagnostiziert und behandelt wurden, tatsächlich aber von vornherein den spindel- oder polymorphzelligen osteogenen Sarkomen zuzurechnen gewesen wären. Derartige Ausweitungen des Themas, die letzten Endes in Unzulänglichkeiten der Methode oder der persönlichen Erfahrung des jeweiligen Untersuchers begründet sind, müssen unbedingt vermieden werden. Es kann sich also nur um den wirklich gutartigen typischen Riesenzellentumor handeln, den sogenannten braunen Tumor als Einzelvorkommnis in einem sonst nicht erkrankten Skelet, um die sogenannte tumorbildende Ostitis fibrosa localisata, wie Konjetzny seinerzeit diese Bildung genannt hatte und mit dieser zwar nicht ganz einwandfreien Bezeichnung immerhin eine Verständigungsbasis geschaffen hat. 1932 äußerte sich Konjetzny noch dahin, daß bisher kein bindender Beweis dafür erbracht sei, daß gutartige Riesenzellentumoren sich in bösartige Tumoren umwandeln können, daß diese Möglichkeit aber nicht abzustreiten sei, wenn besondere Reizwirkungen (Röntgen- oder Radiumstrahlen, wiederholte Traumen, Infektionen u. a.) hinzukommen.

Wenn wir als Ausgangspunkt der gegenwärtigen Auffassungen die entsprechenden Kapitel von Geschickter und Copeland in der neuesten 3. Auflage ihres Buches: Tumors of bone (1949) wählen, so kann der Stand der Dinge folgendermaßen umrissen werden: Die Möglichkeit der Entstehung eines Sarkoms am Ort eines vorausgegangenen gutartigen Riesenzellentumors muß zugegeben werden, Übergangsstadien im Sinne eines schrittweisen Fortschreitens eines gutartigen Riesenzellentumors in ein osteogenes Sarkom in dem Sinne, daß damit die ganze Gruppe der Riesenzellentumoren hinsichtlich ihrer grundsätzlichen Auffassung in ein Zwielicht käme, sind dagegen nicht beobachtet worden. Auch

1) Vorgetragen in der Vereinigung der path. Anatomen Wiens am 19. 12. 1950.



ist noch keine echte Metastasierung eines Riesenzellentumors bekanntgeworden, noch nie eine Absiedelung vom Bau der Riesenzellentumoren gesehen worden.

Die sogenannte maligne Variante der Riesenzellentumoren, bei der das mikroskopische Bild sich dem eines osteogenen Sarkoms nähert, läßt sich zurückführen auf Besonderheiten des Verlaufes und es ist hierbei wichtig, die Voraussetzungen für das Rezidivieren eines Riesenzellentumors zu kennen und die Eigenarten der geweblichen Veränderungen des Rezidivtumors. Das Nichtausheilen eines Riesenzellentumors nach erstmaliger Behandlung durch Auskratzung ist nicht in der histologischen Struktur begründet, sondern in der Wahl einer unzweckmäßigen Behandlung bzw. unvollständigen Operation. Es hat den Anschein, daß Riesenzellentumoren am häufigsten deshalb rezidivieren, weil sie nur (unvollständig) ausgekratzt werden. (Überdies ist auch ein Einfluß des Alters festzustellen, indem Riesenzellentumoren bei Personen über 30 Jahren häufiger rezidivieren, da die Kraft der Kortikalis, zu heilen und zu ossifizieren, im Alter über 21 Jahren abnimmt.)

In 7 unter 294 Fällen von Riesenzellentumoren fanden Geschickter und Copeland Ähnlichkeiten mit dem Aussehen eines osteogenen Sarkoms bzw. Charakteristika eines solchen. Diese Veränderungen waren aber zurückzuführen auf Nekrosen durch unzureichende Ruhigstellung, waren abhängig von Rezidiven und Infektionen sowie Modifikationen durch teilweise Ausheilung und Bestrahlung, gelegentlich war tatsächlich ein Osteosarkom vorhanden. In 5 von diesen 7 Fällen waren die mikroskopischen Varianten in Abhängigkeit von der 2. oder 3. Operation oder von Infektion zu bringen. Oder anders ausgedrückt: nicht die bösartige Struktur bildete die Ursache für das Rezidiv, sondern umgekehrt, die Infektion des rezidivierenden Tumors ist die Ursache für die Abweichungen im mikroskopischen Bild.

In allen diesen 7 Fällen war die Erkrankung von seiten der Pathologen als Osteosarkom diagnostiziert worden, doch geben Geschickter und Copeland zu bedenken, daß bei 4 Fällen der Pathologe nicht informiert war, daß ein Rezidiv vorlag. Bei 3 Fällen konnte die Abwegigkeit auf eine Infektion zurückgeführt werden. Das Nichtvertrautsein mit den Veränderungen, die durch teilweise Ausheilung nach primärer Operation oder infolge von Infektion entstehen, war die Ursache für die meisten diagnostischen Irrtümer dieser Gruppe. Die sogenannte bösartige Modifikation im mikroskopischen Bild eines Riesenzellentumors ist also gewöhnlich das Resultat, aber nicht die Ursache des Rezidivs. Ist die sogenannte bösartige Variante primär und schließt sich ein Rezidiv an, so folgen häufig Metastasen und es zeigt sich, daß ein genuines Sarkom sich hinter der falschen Diagnose Riesenzellentumor maskiert hatte.

Die Riesenzellphase eines Osteosarkoms ist dagegen für gewöhnlich ein sekundärer Prozeß, bei dem Riesenzellen Areale eines Chondro- oder Osteosarkoms durchdringen als Antwort auf abortiv verkalktes oder verknöchertes Gewebe.

Bezüglich der als metastasierend angesehenen Fälle wäre vorweg darauf hinzuweisen, daß ein typischer Riesenzellentumor nie metastasiert. Es kann daher die Frage nur lauten: erleiden solche Tumoren, wenn sie nach unsachgemäßer Behandlung rezidivieren, eine bösartige Veränderung und lassen sie ein Osteosarkom entstehen? Diese Frage muß bejaht werden.

Geschickter und Copeland führen 8 Fälle aus der Literatur und 2 eigene an, die als metastasierend unter Hunderten typischer gutartiger Riesenzellentumoren gefunden wurden und bei denen die Transformation eines Riesenzellentumors in ein Sarkom bestätigt werden konnte. In keinem dieser Fälle fand sich aber eine Lungenmetastase vom Bau des typischen Riesenzellentumors. In der Hälfte der Fälle bestand ein diagnostischer Irrtum, indem man den Tod aus anderer Ursache fälschlich Metastasen zuschrieb oder es war das ursprüngliche Gewächs nicht als Sarkom erkannt worden.

4 Fälle konnten nicht nachgeprüft werden, da kein Material des ursprünglichen Tumors mehr vorhanden war.

Es schrumpft diese Gruppe somit auch stark zusammen. „In wenigen Einzelfällen kann ein gutartiger Riesenzellentumor, wenn er unzureichend behandelt wird oder infolge mangelnder Heilungstendenz den Boden für die nachfolgende Entwicklung eines Osteosarkoms abgeben."

Die 2 eigenen Fälle von Geschickter und Copeland betreffen:

1. 45jähr. Mann. Typischer Riesenzellentumor des oberen Tibiaendes. Curettage und Bestrahlung. 3 Jahre 5 Monate nach der 1. Operation Entwicklung eines osteolytischen Sarkoms. Amputation, 4 Monate nachher Lungenmetastasen. Tod.

2. 50jähr. Mann. Gutartiger Riesenzellentumor des distalen Radiusendes. Curettage und Bestrahlung. In den folgenden 5 Jahren wiederholte Bestrahlungsserien. 10 Jahre später Entwicklung eines Osteosarkoms. Amputation 1944. Patient ist 1949 wohlauf.

Die als metastasierende angesehenen Fälle stellen sich somit als Riesenzellentumoren mit Tod aus anderer Ursache dar oder als osteogene Sarkome, die ursprünglich fälschlich als gutartige Bildungen diagnostiziert worden waren, weiter als chronische Erkrankungen unklarer Herkunft, die schließlich zu maligner Entartung geführt hatten.

Die wirklich metastasierende Gruppe unter den (bösartig gewordenen) Riesenzellentumoren umfaßt Fälle von Rezidiven nach längerer und ungeeigneter Behandlung, die schließlich den Boden für die Entwicklung eines osteogenen Sarkoms bilden. Die meisten dieser Fälle waren postoperativ gehäuft nachbestrahlt worden.

Wenn ein Krankheitsherd länger als 14 Monate besteht und Symptome über 10 Jahre zurückdatieren, kann inzwischen eine spontane bösartige Veränderung erfolgt sein und man mag in demselben Krankheitsherd in verschiedenen Bereichen sowohl Riesenzellentumor als auch Osteosarkom finden. Dies ist nach Geschickter und Copeland ein seltenes Ereignis und wurde in der Serie der Autoren einmal festgestellt und einmal in der Literatur.

Wenn es also beim (früheren) Bestand eines gutartigen Riesenzellentumors im weiteren Verlauf der Erkrankung zum Auftreten von Metastasen kommt, so muß eben in diesem Verlauf einmal eine sarkomatöse Umwandlung des Tumors oder zumindest in einem Teil desselben eingetreten sein. Die Ursachen, aus denen heraus es zu dieser Umwandlung kommen kann, wurden vorhin bereits dargelegt. Der Schluß, daß solche Riesenzellentumoren von vornherein nicht gutartig waren, erscheint nach Hellner nicht berechtigt, wenn auch mit Konjetzny und Wanke zugegeben werden muß, daß die meisten herangezogenen Fälle mangelhaft untersucht sind und die erste Diagnose „gutartiger Riesenzellentumor" nicht einwandfrei sichergestellt ist. Hellner (Arch. klin. Chir. **193**) kennzeichnete den Standpunkt wie folgt: „Wenn eine Riesenzellengeschwulst bösartig wird, so wächst sie nicht als Riesenzellengeschwulst infiltrierend in die Umgebung und macht auch keine Tochterableger vom feingeweblichen Bau der gewöhnlichen Riesenzellengeschwülste in der Lunge, sondern sie wird feingeweblich sarkomatös, verhält sich klinisch und feingeweblich der Umgebung gegenüber wie ein Sarkom und führt in den Lungen zu Metastasen vom Bau des osteogenen Sarkoms." Diese Auffassung steht in Übereinstimmung mit den bereits dargelegten Anschauungen von Geschickter und Copeland.

Hellner führt in seinem 1938 erschienenen Buch über die Knochengeschwülste und in einer weiteren Arbeit im Arch. klin. Chir. **193** aus demselben Jahre als gesicherte Beobachtungen maligen entarteter Riesenzellentumoren folgende Beobachtungen an: Stone und Ewing (1923), Kolodny (1927), Troell (1930), Pfahler und Parry (1931), King (1932), Kokita (1932). Korchow (1933), Coley (1935), Szanto (1937), Hellner (1938). (Letzterer Fall ein gutartiger Riesenzellentumor mit den klinischen, röntgenologischen und histologischen Kennzeichen eines solchen, der unter fortlaufender Beobachtung bösartig geworden ist.) Schließlich erwähnt Hellner auch noch den Fall des Verfassers, der in der Bearbeitung der gutartigen Riesenzellentumoren der Knochen im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (Henke-Lubarsch), Band IX/3 vermerkt und abgebildet ist.

Mit Rücksicht auf die ungewöhnlich lange Beobachtungszeit, die auch im Hinblick auf die Richtigkeit der ersten Diagnose ein abschließendes Urteil gestattet und da dieser Fall noch aus der Zeit vor der Entdeckung der Röntgenstrahlen stammt, erscheint seine genauere Besprechung geboten.

Der zur Zeit seiner Aufnahme in die chirurgische Klinik Innsbruck (12. 12. 1888) 37 Jahre alte Mann gab die Dauer seines Leidens mit etwa 10 Jahren an, konnte aber

noch im Sommer 1888 die Hohe Salve (1829 m) von Hopfgarten (622 m) aus in 2 Stunden ersteigen. Seit 2 Monaten bestand eine Behinderung der Bewegungen im Knie. Die klinische Untersuchung des mageren, von Schmerzen gequälten Mannes ergab eine im Durchmesser 19:19 cm große, fast kugelige Geschwulst des rechten Schienbeinkopfes mit vorn leicht eindrückbarer Knochenschale. Unter der Diagnose „Osteosarkom" wurde am 14. 12. 1888 das Bein im unteren Drittel des Oberschenkels abgenommen, die Wunde drainiert. Nach Entfernung der Drainage am 22. 12. erfolgte glatte Heilung, so daß der Mann ab 24. 1. 1889 ohne Verband bleiben und am 28. 1. mit Stelzfuß entlassen werden konnte.

Die Nachforschung nach dem weiteren Schicksal des Kranken, für die ich Herrn Dr. Ernst Knoflach in Hopfgarten zu Dank verpflichtet bin, ergab, daß der Mann 1933 im Alter von 82 Jahren an Altersschwäche (nach Angaben des behandelnden Gemeindearztes Dr. Zuchristian, Hopfgarten, Myodegeneratio cordis) verstorben ist. Es bestanden nie mehr die geringsten Beschwerden von seiten des Beines.

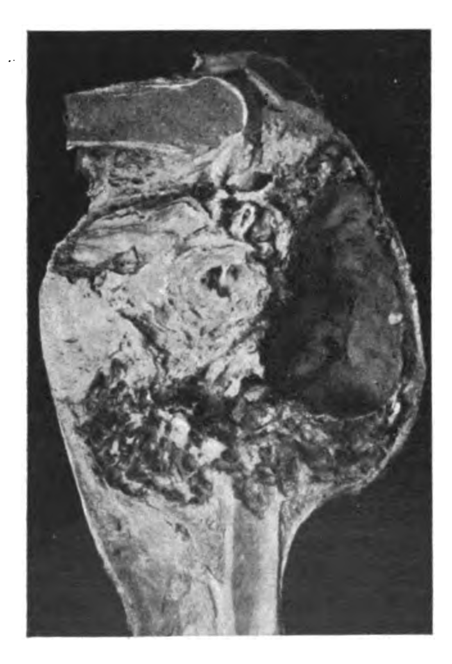


Abb. 1.

Das Amputationspräparat, dessen eine Hälfte sich in der Sammlung des Innsbrucker pathologisch-anatomischen Institutes befindet, zeigt die obere Schienbeinhälfte durch den mannskopfgroßen Riesenzellentumor eingenommen, der, wie es bei Bildungen solcher Größe die Regel ist, nicht mehr solide gebaut, sondern „polyzystisch" abgeändert ist (Abb. 1). Im vorderen Anteil liegt eine mächtige Blutungshöhle mit weitgehend geglätteter Wand, die übrigen zwei Drittel des Durchschnittes zeigen zahllose Höhlen aller Größen, deren Septen trotz der jahrzehntelangen Spirituskonservierung das reichliche Blutpigment in leuchtend rostroter Farbe zeigen. Der Inhalt der Höhlen ist beim Aufsägen des Präparates zum größten Teil verlorengegangen, nur in einer größeren, flach angeschnittenen Höhle (linkes oberes Bildviertel) ist er in Form lamellenartig geschichteter, zunderartiger Fibrin- und Blutabscheidungen erhalten. Kleinere Höhlen enthalten die bekannten glasig-opalartigen homogenen Gerinnungsmassen. Wieweit Gewebe und Inhaltsmassen früher andere Farben dargeboten haben, läßt sich heute nicht mehr sagen. Die Umgrenzung des Tumors und das Verhalten zu den deckenden Weichteilen bieten nichts auffälliges, es liegt nirgends ein Überschreiten oder Durchbrechen des Periostes vor. Etwa im mittleren Drittel der Hinterseite liegt innerhalb des Periostes ein 6:5,5 cm großer Gewebsbereich, der solide gebaut und von gleichmäßig feinkörniger bzw. streifiger Beschaffenheit ist. Mit Ausnahme dieses Bereiches und des großen Blutungshohlraumes an der Vorderseite gleicht das Präparat in Form, Mächtigkeit und Aussehen des Tumors fast vollkommen dem Fall 320 der Codman-Registratur (abgebildet bei Kolodny, S. 182, Riesenzellentumor der Tibia, 35jähr. Mann) und zeigt wie dieser keinerlei periostale Reaktion an der Grenze gegen den nicht erkrankten Schaft. Da die Beschaffenheit der zystisch abgeänderten Riesenzellentumoren als bekannt angenommen werden darf, erübrigt sich eine weitere, ins einzelne gehende Beschreibung des Präparates.

Ebenso kann die Besprechung der mikroskopischen Befunde, mit Ausnahme des erwähnten soliden Gewebsbezirkes, kurz gehalten werden. Was in verschiedenen Untersuchungsgebieten, sei es aus dem Rand oder den m. o. w. zentral gelegenen Abschnitten beobachtet werden konnte — sei es an den noch vorhandenen Schnittpräparaten aus alter Zeit, sei es an zum Zwecke der Nachuntersuchung entnommenen Stücken —, deckt sich mit den bekannten Bildern aus den polyzystisch abgeänderten Riesenzellentumoren,

in denen das riesenzellenhaltige mesenchymale Synzytium durch die sekundären Veränderungen schon weitgehend aufgebraucht ist, die Ausbildung und Umwandlung der Septen im Vordergrund steht und die Ablagerung von Blutpigment beträchtliche Mengen erreicht hat. Auch die Knochenbildung innerhalb der Septen ist vielfach schon über das Stadium des ungeordnet gebauten Knochens hinaus bis zur Bildung fettmarkführenden lamellären Knochens vorgeschritten, wobei das Gerüst des Fettmarkes auch reichlich

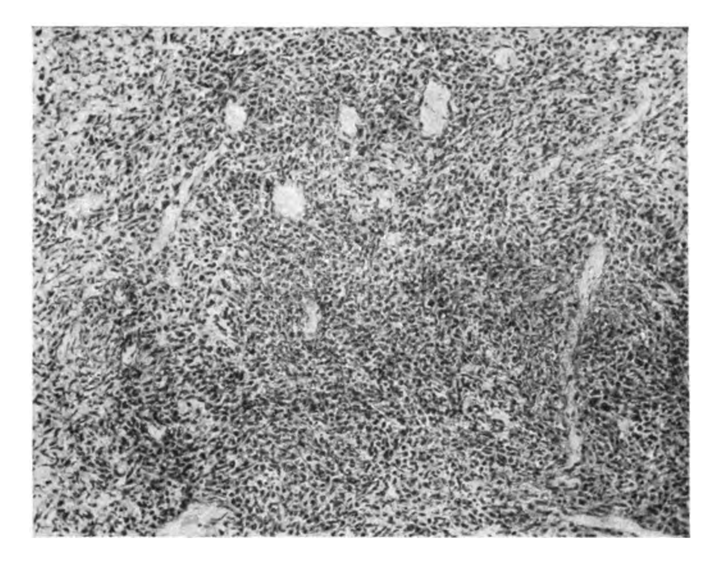


Abb. 2.

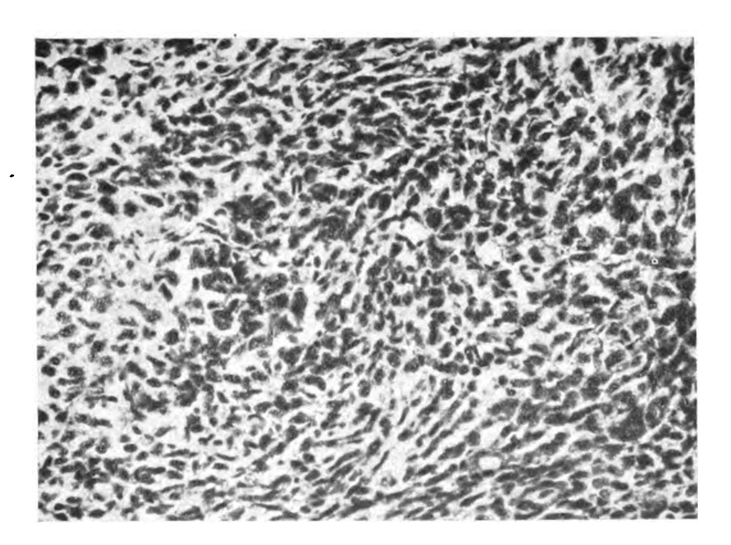


Abb. 3.

Blutpigment enthält. In vielen Hohlraumen gehen auch Organisationsvorgänge vor sich und örtlich bieten die inneren Wandschichten die Bauweise eines Cholesteringranuloms dar, mit zahlreichen Fremdkörperriesenzellen um die Kristalle herum.

Der solide Gewebsbezirk entspricht einem verschieden dichten Geschwulstgewebe (Abb. 2, 3), das vielfach durch die Anordnung der Zellzüge eine bündelige Struktur aufweist. Die Zellen sind ungleich groß und auch, abgesehen von der durch die lockere oder straffere Bindung bedingten Formverschiedenheiten, sehr ungleichmäßig gestaltet. Länglich-

ovale spindelige Zellen sind zwischen ein zartes Retikulum eingebettet. Die Zellen lassen zumeist keine Verbindung untereinander erkennen, nur stellenweise ist die Bildung eines Synzytiums bemerkbar, wobei aber auch nur ganz wenige Zellen zu einer gemeinsamen Protoplasmamasse vereinigt sind. In einzelnen Abschnitten treten neben besonders deutlich ausgeprägten Spindelzellen auch viele polyedrische Zellen hervor. Die Kerne besitzen ein zartes lockeres Chromatingerüst und ein bis zwei Kernkörperchen. Beträchtliche Unterschiede in der Kerngröße und -form sind bemerkenswert, vielfach sind die Kerne groß und blasig. Dazwischen finden sich aber auch viele Zellen mit dunkleren kleineren rundlichen Kernen, deren Chromatingerüst nicht klar darstellbar ist. Zwischensubstanzbildung ist nirgends deutlich erkennbar. Die Blutgefäße mäßig zahlreich, zartwandig, zumeist nach Art der Kapillaren. In der Umgebung der Gefäße die Geschwulstzellen oft ausgesprochen radiär angeordnet und größer als sonst. Reichlich Kernteilungsfiguren (Abb. 4). An verschiedenen Stellen Erweichungshöhlen im Gewebe. Keine Knochenneubildung, wohl aber vereinzelt Reste allseits lakunär begrenzter Knochenbälkchen älterer Bauweise.

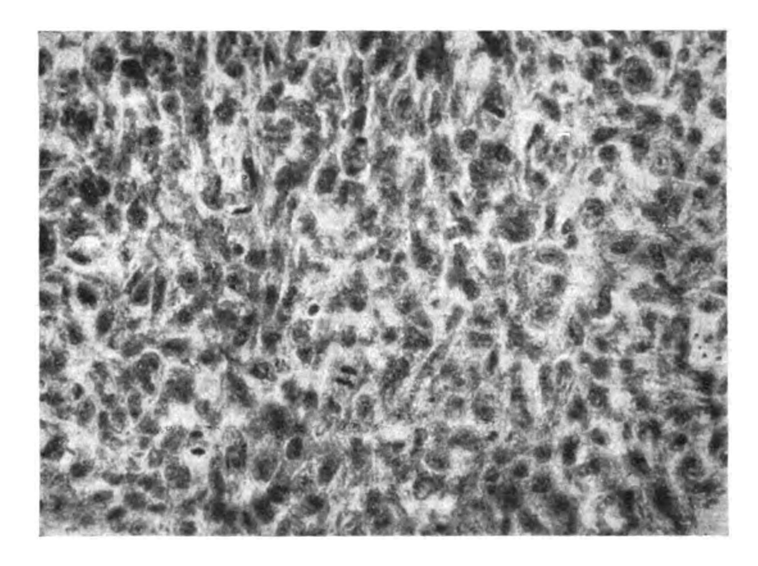


Abb. 4.

Das beschriebene Gewebe gleicht weder dem typischen Bild des gutartigen Riesenzellentumors, wie es auch in diesem Fall — durch ein bindegewebiges Septum getrennt — in nächster Nachbarschaft zu beobachten ist, noch auch der sogenannten Spindelzellvariante der Riesenzellentumoren. Es muß im Hinblick auf die auffällige Polymorphie seiner Zellen als Sarkom angesehen werden und nimmt eine Mittelstellung zwischen dem spindelzelligen und polymorphzelligen Sarkom ein, zumal es nicht die ganz gewaltigen Unterschiede in Zellgröße, Zellform und Vielgestaltigkeit der Zellen darbietet, die wir bei letzteren zu sehen gewohnt sind.

Es erscheint hier notwendig, kurz einiges über die sogenannte Spindelzellvariante zu sagen. Diese stellt nach Geschickter und Copeland eine Form der Ausheilungsreaktion dar, die zu kennen wichtig ist, weil sie nicht selten als bösartige Type der Riesenzellentumoren betrachtet wird. Dabei ist zu bemerken, daß die Spindelzellvariante überwiegend in kurzen und platten Knochen gefunden wird, eine gewisse Besonderheit darstellt, die bedingt ist durch den Sitz in solchen Knochen im Gegensatz zum Sitz in den langen Röhrenknochen bzw. deren Epiphysen. Die Erklärung hierfür liegt in der anatomischen Struktur der betroffenen Knochen. Die Epiphyse entbehrt des defensiven Mechanismus, der durch die dicke Rinde der Meta- und Diaphyse dargestellt wird und es fehlt auch die dicke vaskuläre und osteogene Schicht des Periostes, die man am Schaft findet. In den kleinen Knochen kommt der Tumor bald in Berührung mit der Kortikalis

von allen Seiten und es setzt früh eine Defensivreaktion ein, die sich mikroskopisch als fibröse Proliferation erweist und in der sogenannten Spindelzellvariante resultiert.

In der weiteren Besprechung des herangezogenen Falles scheint es nun wichtig, hinsichtlich der Beurteilung alles vorzubringen, was der Ansicht entgegengehalten werden kann, daß etwa von Anfang an ein Sarkom vorgelegen hätte.

Zunächst sei die Auffassung wiedergegeben, die über das Präparat seinerzeit bestanden hatte. Im Museumkatalog war es ursprünglich als „zystisches myelogenes riesenzelliges Osteosarkom" bezeichnet, bei einer späteren Nachuntersuchung von Pommer selbst als myelogenes schaliges Riesenzellensarkom angesehen, was der damals gebräuchlichen Benennung und Auffassung der Riesenzellentumoren entsprechen würde. In einem alten Lichtbild sind die Stellen eingezeichnet, die einer histologischen Untersuchung zugeführt worden waren, darunter auch der sarkomatös entartete Bereich! Es sind aber leider keine Aufzeichnungen über diesen Befund und seine Einordnung in die Gesamtbewertung des Präparates mehr vorhanden, doch läßt die Signatur myelogenes Riesenzellensarkom, die aus der Zeit der Nachuntersuchung stammt, die Möglichkeit zu, daß das Schwergewicht bei der Beurteilung auf den sarkomatösen Anteil gelegt wurde. Was spricht nun gegen die Möglichkeit, daß von Anfang an ein Sarkom vorgelegen hätte? Abgesehen davon, daß das Aussehen am Durchschnitt ganz und gar dem Zustand eines Riesenzellentumors in weit vorgeschrittener zystischer Abänderung entspricht und auch kaum mit dem Aussehen erweichter und hämorrhagisch abgeänderter Sarkome verwechselt werden kann, so spricht allein schon die anamnestische Angabe über das nahezu 10 Jahre dauernde Bestehen des Leidens gegen ein primäres Sarkom. Der Erkrankungsbeginn würde damit zwar noch in die obere Grenze des bevorzugten Alters für das osteogene Sarkom fallen, aber die Tatsachen, daß bei etwa 80% der Sarkomträger die Vorgeschichte eine Leidensdauer von weniger als einem Jahr ergibt und das osteogene osteolytische Sarkom den Knochen mit rasender Schnelligkeit zerstört und häufig zu Spontanfrakturen führt, lassen die Annahme eines primären Sarkoms nicht berechtigt erscheinen.

Bei der noch recht geringen Ausdehnung des sarkomatös entarteten Anteils ist es keineswegs verwunderlich, daß die sonstigen Kennzeichen des Bösartigwerdens eines Riesenzellentumors fehlen. Als solche gibt Hellner an: einen plötzlich einschießenden Wachstumsschub, Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, Zunahme der Schmerzen und Beschwerden. Die röntgenologischen Merkmale konnten zur Zeit der Erkrankung (1888!) zur Diagnose ja nicht herangezogen werden, eine nachträgliche Prüfung hätte auch nur ein unvollständiges Bild gegeben, da nur noch die eine Hälfte des Präparates erhalten ist, doch kann nach dem Zustand dieser Hälfte gesagt werden, daß keinesfalls eine Zerstörung benachbarter Knochenabschnitte eingetreten ist. Wohl aber muß ein Verschwinden der schattenartigen Grenzen im Innern des Tumors, wie es für den bösartig gewordenen Riesenzellentumor angegeben wird, für den entarteten Bezirk in unserem Fall als gegeben angesehen werden, könnte aber kaum diagnostisch verwertet werden, da das sarkomatöse Gebiet noch zu klein ist und sich hinsichtlich der Qualität des Schattens nicht von dem großen zystischen Hohlraum (in vivo wohl blutgefüllt) unterschieden haben dürfte. Über das Symptom des Durchbruches durch die Knochenschale in größerem Umfang (nicht etwa nur auf der Höhe der stärksten Vorwölbung) kann mangels der Vollständigkeit des Präparates nichts ausgesagt werden, doch zeigt, wie schon früher erwähnt, in der erhaltenen Hälfte auch der sarkomatös entartete Bereich eine unversehrte Periostbedeckung.

Gegen das Vorhandensein eines primären osteogenen Sarkoms, noch dazu von dem gewaltigen Ausmaß des vorliegenden Falles, spricht aber wohl auch entscheidend der weitere klinische Verlauf. Die düstere Prognose der Knochensarkome bei jeder Art von Behandlung ist bekannt (Konjetzny, Hellner), ja heute überwiegt nach Konjetzny die pessimistische Beurteilung im Gegensatz zu früheren Statistiken, die durch die Einbeziehung der „myelogene Sarkome" genannten Riesenzellentumoren ein freundlicheres Bild ergaben. Konjetzny weist darauf hin, daß die Prognose der Knochensarkome auch nach radikaler Behandlung so schlecht ist, daß es selbstverständlich sei, wenn vielfach bezüglich der geheilten Fälle Zweifel geäußert werden, daß hier überhaupt Sarkome vorgelegen haben. Die Behauptung, daß die Fünfjahresheilung eines osteogenen

Sarkoms der Beweis für eine Fehldiagnose sei, kommt nach **Konjetzny** der Wahrheit sehr nahe.

Auch die von **Meyerding** (1938) bekanntgegebenen Behandlungsergebnisse lassen die Heilungsaussichten auch nicht viel günstiger erscheinen. Von 158 Kranken mit histologisch bestätigten osteogenen Sarkomen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren verfolgt werden konnten und mit irgendeiner Methode behandelt worden waren, lebten insgesamt 23,4% 5 Jahre. Nach **Brailsford** (1940) erreichten unter 1500 Knochensarkomfällen der amerikanischen Statistik nur 5% die Fünfjahresgrenze.

Als Vergleiche für unseren Fall könnten allerdings nur solche Fälle herangezogen werden, die ausschließlich chirurgisch, ohne Bestrahlung, behandelt wurden.

Trotz Amputation, trotz intensiver Bestrahlung gehen die meisten Träger osteogener Sarkome innerhalb von 1—5 Jahren zugrunde, ein Schicksal, dem selbst Frühfälle infolge der zur Zeit der Amputation meist schon latent vorhandenen Lymphknoten- und späterhin Lungenmetastasen kaum entrinnen. Es würde also allein schon die Tatsache, daß der Träger eines derart mächtigen Sarkoms ohne Strahlenbehandlung nach der Operation 45 Jahre vollkommen beschwerdefrei lebt, eine ganz ungewöhnliche Ausnahme darstellen.

Auch die 1940 von **Coley** und **Pool** bekanntgegebenen Resultate der Behandlung von 116 osteogenen Sarkomen aus den Jahren 1917—1933 lassen die Prognose — ganz gleich bei welcher Art der Behandlung — ebenfalls recht ungünstig erscheinen. Die Aussicht auf eine Fünfjahresheilung ist wenig günstig bei einem Lebensalter von 1—10 Jahren und nach dem 40. Jahr. Bei mehr peripherem Sitz der Geschwulst sind die Aussichten günstiger als bei zentralem. So ist keine Fünfjahresheilung bei Sitz im oberen Oberschenkelabschnitt vermerkt. Es ist prognostisch kein großer Unterschied zwischen einer Behandlung durch Amputation allein, Amputation nach vorheriger konservativer chirurgischer Behandlung oder Amputation nach Vorbestrahlung. Bestrahlung allein hat schlechte Ergebnisse, gibt nur 9% Fünfjahresheilungen. Von 89 histologisch gesicherten osteogenen Sarkomen lebten nur 29 fünf Jahre oder länger.

Zusammenfassung.

Nach Besprechung der Literaturmeinungen über das Vorkommen maligner Entartung gutartiger Riesenzellentumoren der Knochen und Erörterung der Ursachen des Bösartigwerdens wird die vom Verfasser im Handbuch der spez. path. Anat. u. Hist., Bd. IX/3 kurz veröffentlichte Beobachtung eingehend geschildert und die Auffassung begründet, die diesen Fall der verhältnismäßig geringen Zahl gesicherter Beobachtungen einer sarkomatösen Ausartung eines ursprünglich gutartigen Riesenzellentumors anreiht. Es ist wesentlich festzuhalten, daß es sich im vorliegenden Fall nicht um die sogenannte Spindelzellvariante eines Riesenzellentumors handelt, eine Form der Ausheilungsreaktion, die zu kennen wichtig ist, sondern tatsächlich um die Entwicklung eines Sarkoms auf dem Boden eines seit langen Jahren bestehenden Riesenzellentumors. Der Fall ist überdies insofern bemerkenswert, als er im Jahre 1888 im Alter von 37 Jahren zur Amputation kam und bis zu seinem Tode im Alter von 82 Jahren verfolgt werden konnte und wohl das älteste bekannte Vorkommnis darstellt.

Literatur.

Coley, W. B., Amer. J. Surg. N. s. **28,** 768 (1935). — **Coley, B. L.,** u. **Pool, L.,** Ann. Surg. **112,** 1114 (1940). — **Geschickter, Ch. F.,** u. **M. M. Copeland,** Tumors of bone. 3. Aufl. Philadelphia-London-Montral 1949. J. B. Lippincott Comp. — **Haslhofer, L.,** Gutartige Riesenzellentumoren der Knochen und sogenannte Knochenzysten. Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol. IX/3. J. Springer, Berlin 1937. — **Hellner, H.,** Die Knochengeschwülste. J. Springer, Berlin 1938. — **King, E. S. J.,** Brit. J. Surg. **20,** 269 (1932). — **Kokita, H.,** Chinese med. J. **46,** 64 (1932). — **Kolodny, A.,** Surg. etc. **44,** Suppl. 1 (1927). — **Konjetzny, G.,** Arch. klin. Chir. **176,** 335 (1933). — **Korchow, W. J.,** Zbl. Chir. **1931,** 2694. — **Leucutia, T.,** u. **Cook, J. C.,** Amer. J. Roentg. **62,** 685 (1949). — **Pfahler, G. E.,** u. **Parry, L. D.,** Amer. J. Roentg. **25,** 761 (1931). — **Stone, W. S.,** u. **Ewing, J.,** Arch. Surg. **7,** 280 (1923). — **Troell, A.,** Acta chir. Scand. (Stockh.) **67,** 906 (1930). — **Wanke, R.,** D. Z. Chir. **237,** 198 (1932).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg.
Direktor: Prof. Dr. med. Eugen Kirch.)

Über Blasenmolenbildung in der Tube.

Von **Eugen Kirch.**

Mit 8 Abbildungen im Text.

Aus dem Göttinger Pathologischen Institut, das so lange Jahre unter der Leitung des nunmehrigen Jubilars Gg. B. Gruber gestanden hat, wurde 1928 durch R. Hückel ein Fall von Blasenmole in der Tube veröffentlicht. Nur vereinzelte und nicht einmal durchweg einwandfreie Beobachtungen gleicher Art waren vorher bekanntgeworden, und auch im Schrifttum des seitdem verflossenen Vierteljahrhunderts sind nur sehr spärliche einschlägige Fälle zu finden, so von Mathias, Sumori, Motta, Pettit, Chalmers.

Ich selbst habe bis vor 4 Jahren keinen einzigen derartigen Fall gesehen, und auch mehrere Fachkollegen, die ich dieserhalb befragte, gaben mir an, daß sie niemals eine solche Beobachtung zu machen Gelegenheit gehabt hätten. Man muß also den Eindruck gewinnen, daß es sich um ausgesprochene Raritäten handeln dürfte.

Um so bemerkenswerter erscheint es mir, daß ich in den letzten Jahren unter dem zur Diagnostizierung dem Würzburger Institut zugesandten Operationsmaterial nicht weniger als sechs eigene Fälle von Blasenmolenbildung bei Tubargravidität feststellen konnte. Teilweise habe ich sie schon in der (nicht gedruckten) Inaugural-Dissertation von Klaus Dahm bearbeiten lassen, sie seien aber nunmehr sämtlich nachfolgend kurz mitgeteilt und kritisch besprochen, unter Mitbenutzung der mir in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellten Krankengeschichten.

Fall I:

Hedwig Sch., 32 Jahre alt, verheiratet, hatte laut Mitteilung des Kreiskrankenhauses Kronach/Ofr. (Chefarzt Dr. Schrödl) im Mai 1941 einen Abort und im März 1943 eine normale Entbindung. Wurde am 21. 7. 1950 durch den Hausarzt wegen Verdachts auf Bauchhöhlenschwangerschaft in das genannte Krankenhaus eingewiesen. Die erfolgte Laparotomie ergab eine linksseitige Tubargravidität mit Ruptur im Isthmusteil und mit anschließender Blutung in die Bauchhöhle. Dabei war die Tube unmittelbar am uterinen Ende kirschgroß aufgetrieben und blutig, deutlich zottige Gewebsteile ragten durch die Perforation nach außen. Letzte Menstruation fand angeblich 6 Wochen vorher statt, seitdem keine Genitalblutung. Operative Entfernung der linken Tube sowie einer Parovarialzyste. Revision der rechtsseitigen Adnexe ohne Sonderheiten.

Die bluthaltige Tube wurde in vier Einzelteilen am 22. 7. 1950 hierhergesandt (Einl.-Nr. 3637/50), und daran konnte histologisch die Tubargravidität bestätigt werden. Gleichzeitig fand ich aber bei ausgedehnter Durchsuchung unerwartet einwandfreie Übergänge in Blasenmole. Die reichlichen Chorionzotten waren noch durchweg lebend und meist mit zweireihigem Epithel versehen, im Inneren zeigten sie eine auffallende Gefäßarmut. Vielfach bestand eine deutlich schleimig-ödematöse Auflockerung und Vergrößerung der Zotten, außerdem wies ihre Oberfläche zahlreiche unregelmäßig vermehrte Wucherungen beider Epithelarten auf. Für ein Chorionenepitheliom bestanden aber keine Anhaltspunkte. Die Tubenwandung war verdickt und ließ ältere entzündliche Veränderungen nicht-tuberkulöser Art erkennen, auch an weiter entfernten Partien.

Aus der beigefügten Abb. 1 ist diese Blasenmole natürlich noch nicht zu diagnostizieren, das Mikrophotogramm dient auch hauptsächlich als Grundlage für die weiteren Abbildungen und Beschreibungen aller sechs Fälle. Immerhin fällt bereits auf, daß außer jungen wohlerhaltenen und noch unvergrößerten Zotten (besonders in der Bildmitte) auch Teile von ödematös aufgetriebenen Zotten (in der Bildperipherie) sich finden, ferner daß alle Zotten nichts von Ge-

fäßen enthalten, und schließlich, daß stellenweise auch schon gewucherte Epithelien mit vorliegen. In Abb. 2, von einer anderen Stelle des Falles I stammend, tritt die starke und regellose Proliferation beider Epithelarten aber sehr deutlich hervor.

Der Heilverlauf ging komplikationslos vor sich, doch bestand zunächst noch eine länger anhaltende allgemeine Anämie. Bei einer klinischen Nachuntersuchung Ende September 1953, also gut 3 Jahre später, war kein wesentlich krankhafter Befund mehr zu erheben. Weitere Graviditäten hatten nicht mehr stattgefunden.



Abb. 1. Fall I. Erklärung im Text.

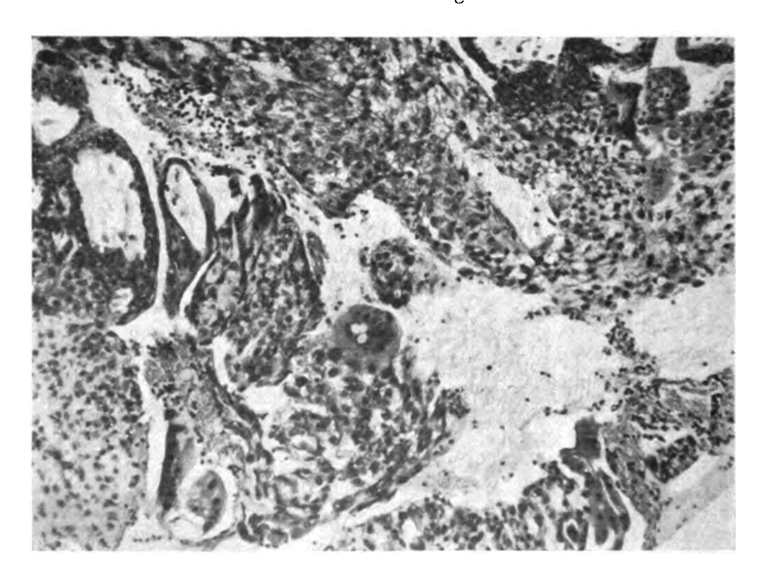


Abb. 2. Zu Fall I. Starke Wucherung beider Epithelarten in regellosem Gemisch.

Fall II:

Margarete M., 35 Jahre alt, verheiratet, hatte laut Krankengeschichte des Städtischen Krankenhauses Lohr/Main (Chefarzt Dr. Braun) bereits zwei Aborte durchgemacht. Am 4. 5. 1950 wurde sie im genannten Krankenhaus wegen rechtsseitiger Tubargravidität operiert, unter völliger Entfernung der 8 cm langen und bis auf Daumendicke aufgetriebenen Tube. Mehrere Tage vorher war schon wegen mäßiger vaginaler Blutung bei vergrößertem Uterus und geschlossenem Muttermund eine Curettage ausgeführt worden, deren histologische Unter-

suchung in unserem Institut (Einl.-Nr. 1851/50) Graviditätsdezidua ergab und bereits den Verdacht auf Extrauteringravidität erweckt hatte.

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung der am 5. 5. 1950 hier eingetroffenen Tube mitsamt Ovar (Einl.-Nr. 2182/50) bestätigte ich die Tubargravidität mit starker Hämatosalpinx und stellte eine chronische nicht-tuberkulöse Salpingitis fest, mit starker Bindegewebsentwicklung und nicht besonders reichlichen Plasmazellen sowie mit Schlängelung und einer

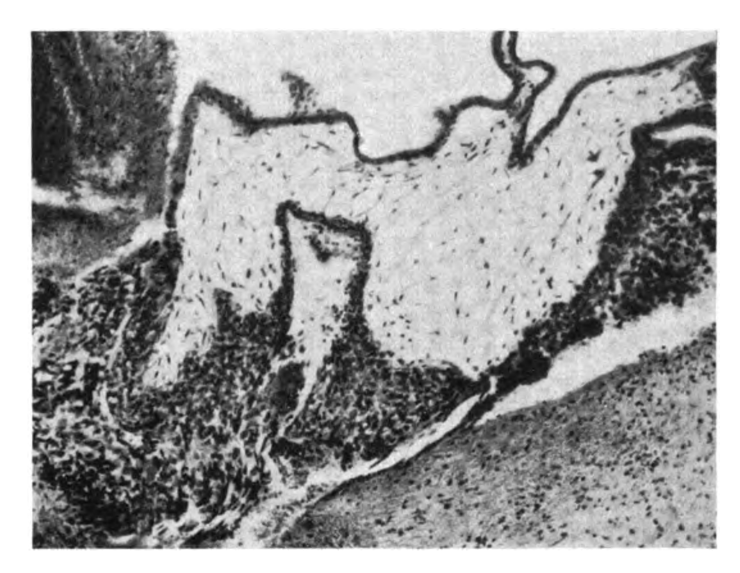


Abb. 3. Zu Fall II. Mäßig aufgetriebene Zotte mit Epithelwucherungen.

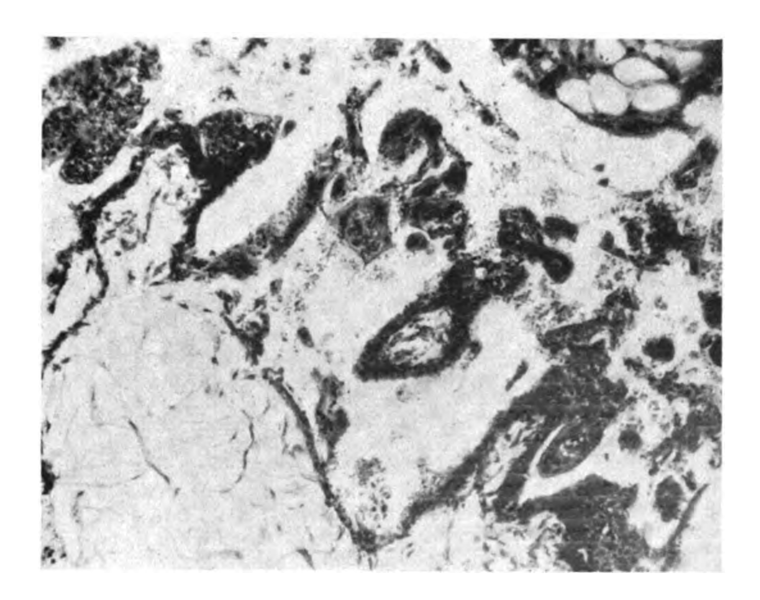


Abb. 4. Teilstück einer Blase (unten) und Epithelwucherungen.

fast rechtwinkeligen Abknickung 4 cm vom uterinen Ende entfernt, ohne Ruptur. Die Chorionzotten waren sämtlich noch wohlerhalten und entsprachen einer erst jungen Gravidität, doch fiel schon makroskopisch eine einzelne Zotte mit sehr starker, nämlich gut kirschkerngroßer Auftreibung und blasiger Umwandlung auf, was sich dann mikroskopisch bestätigte. Die ausgedehnte weitere histologische Untersuchung in Stufenschnitten ergab teilweise eine eindeutige Blasenmole mit vielen kleinen Komplexen beider Arten von Chorionepithelien, die auch Zell- und Kernatypien, jedoch keine Übergänge in Chorionepitheliom aufwiesen. Außer-

dem wurde noch eine geringe ältere Oophoritis nachgewiesen sowie ein großer Gelbkörper, aber keine Luteinzyste.

Die Abb. 3 zeigt eine mäßig stark vergrößerte Zotte mit ödematöser Stromalockerung sowie mit kräftiger und breiter Epithelwucherung. Blutkoagel sind mitgetroffen.

In Abb. 4 ist unten ein Teilstück einer deutlichen Blase zu sehen, mit unregelmäßiger Wucherung von Langhansschen und synzytialen Zellen an ihrer Oberfläche und in ihrer Umgebung. Von der bildlichen Wiedergabe der besonders großen Blase kann wohl abgesehen werden.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos, und am 22. 5. 1950 wurde die Patientin beschwerdefrei nach Hause entlassen. Am 18. 9. 1950 ergab eine klinische Nachuntersuchung keinerlei krankhaften Befund. Die Patientin hatte sich in der Zwischenzeit (gut 3¼ Jahre) auch immer wohlgefühlt und am 1. 8. 1953 noch eine normale Entbindung nach ungestörter Gravidität durchgemacht; das Kind ist gesund.

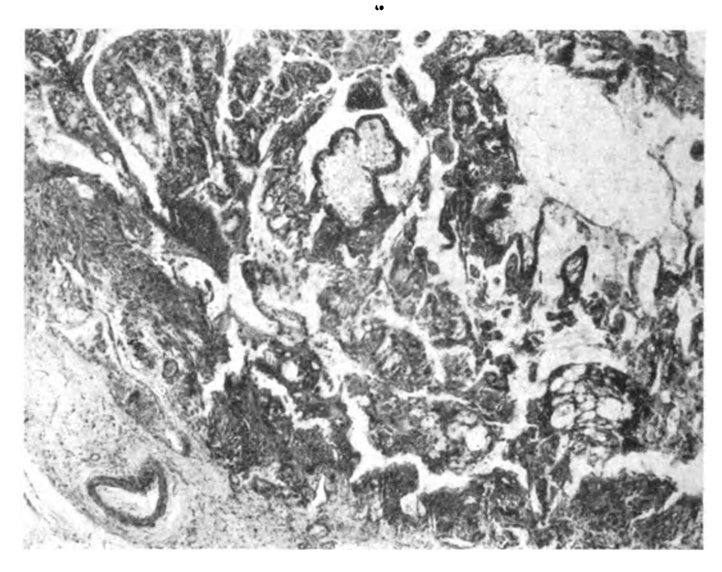


Abb. 5. Zu Fall III. Tubenwandstück (links unten) mit einer Blase (rechts oben) und mächtiger Epithelproliferation.

Fall III:

Leni Kl., 24 Jahre alt, ledig, wurde laut Krankengeschichte des St. Josefskrankenhauses in Schweinfurt (Chefarzt Dr. Brech) im Juli 1950 dort unter der Verdachtsdiagnose einer Appendizitis eingewiesen. Bei der Laparotomie erschien jedoch der Wurmfortsatz unverändert, dagegen zeigte die rechte Tube in ihrer Mitte eine walnußgroße Auftreibung; aus dem Tubenostium blutete es, und auch in der freien Bauchhöhle befand sich Blut. Die letzte Menstruation hatte angeblich vor 3½ Wochen stattgefunden.

Pathologisch-anatomisch konnte ich an dem operativ entfernten und am 18. 7. 1950 hierhergesandten Eileiter (Einl.-Nr. 3530/50) folgenden Befund erheben: noch junge Tubargravidität rechterseits mit Blutung bei schon älterer Entzündung und Wandverdickung der 7 cm langen und etwas geschlängelten Tube, ohne Ruptur. Alle Chorionzotten waren noch lebensfrisch, teilweise aber waren sie im Inneren deutlich ödematös aufgetrieben, hier und da bis zur ausgesprochenen Blasenbildung, sie wiesen üppige kappenartige und unregelmäßige Wucherungen von Langhansschen und synzytialen Zellen auf, und es waren auch viele freiliegende Komplexe aus einem bunten Gemisch beider Epithelarten mit relativ reichlichen Atypien, aber fast ohne Mitosen mitvorhanden. Es handelt sich also um eine partielle Blasenmole mit ungewöhnlich starker Epithelproliferation. Der dadurch zunächst aufgekommene Verdacht auf Übergang in Chorionepitheliom konnte aber auch bei eingehender Weiteruntersuchung nicht gesichert werden.

Abb. 5 läßt einen Ausschnitt aus Tubenwand (links unten) und aus Inhalt des Tubenlumens erkennen. Gegen den oberen Rand zu findet sich eine kaum vergrößerte Chorionzotte, rechts davon eine deutlich blasig aufgetriebene Zotte, im übrigen liegen geradezu massenhafte Epithelien vor, und zwar wieder Langhanssche und synzytiale Zellen in bunter Mischung. Abb. 6 zeigt bei stärkerer Vergrößerung eine Randpartie der Blase (links) und außerdem die regellose Epithelwucherung der Oberfläche und der Umgebung, wobei vielfach auch synzytiale Riesenzellen hervortreten. Die von einer anderen Stelle stammende Abb. 7 enthält noch üppigere Epithelwucherungen, die in ihrer Buntheit und Polymorphie schon an ein Chorionepitheliom erinnern. Am linken Bildrand ist noch ein Zottenstückchen mitvorhanden.

Der postoperative Verlauf war im wesentlichen ungestört. Patientin hat am 11. 8. 1950 das Krankenhaus verlassen, nachdem eine sekundäre Wundinfektion verheilt war. Eine spätere Nachuntersuchung war leider nicht möglich, da die Patientin verzogen und nicht mehr auffindbar war.

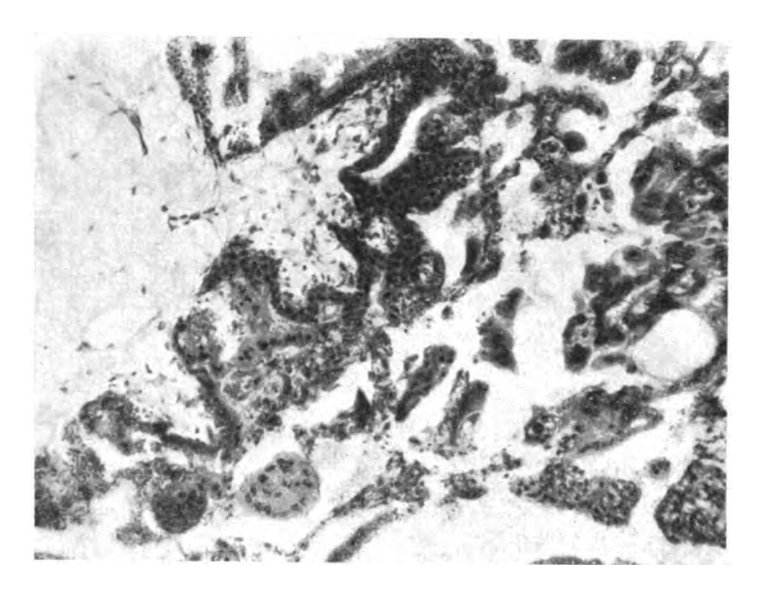


Abb. 6. Zu Fall III. Blasenrandstück und kräftige Epithelvermehrung.

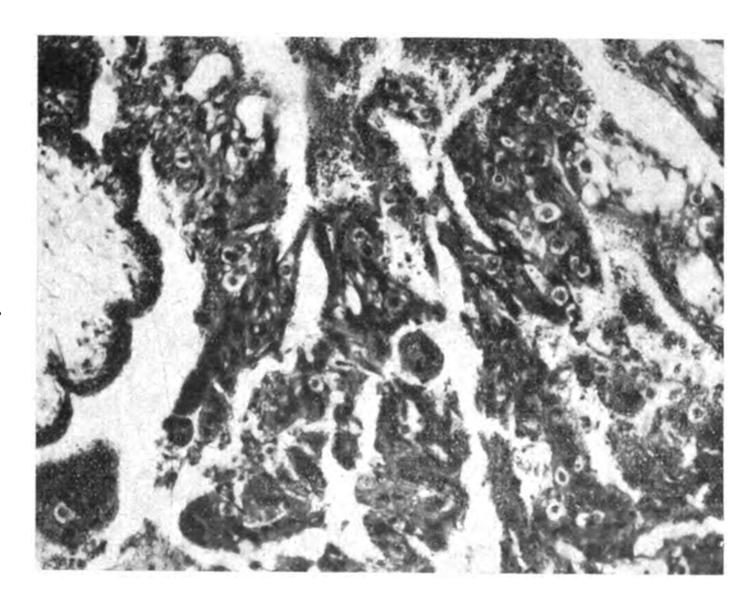


Abb. 7. Zu Fall III. Sehr starke und regellose Wucherung beider Epithelarten.

Fall IV:

Amalie H., 37 Jahre, erstmalig 1938 kinderlos verheiratet, 1942 wieder verheiratet, ein Abort im gleichen Jahre. Einweisung ins Krankenhaus Tauberbischofsheim (Chefarzt Dr. Zapf) am 16. 7. 1950 durch den Hausarzt wegen Verdachts auf perforierte Appendizitis. Letzte normale Menstruation angeblich Mitte März, also vor 4 Monaten, dann aber wiederholte starke Blutungen im Juni. Am 14. 7. abends plötzlich Übelkeit und heftige Leibschmerzen; Fieber und Leukozytose. Bei der Operation am 16. 7. erwies sich der Wurmfortsatz als unverändert, statt dessen wurde eine gut hühnereigroß aufgetriebene Tube rechterseits gefunden und mitsamt dem damit verbackenen Ovar operativ entfernt. Nahe dem uterusnahen Ende war schon makroskopisch

im Eileiterlumen deutlich plazentares Gewebe mit reichlichen Blutkoageln in insgesamt knapp Hühnereigröße erkennbar, außerdem hier eine Perforationsstelle in der Wandung. In der Bauchhöhle fand sich etwas freies Blut. Die klinische Diagnose wurde daher auf Tubargravidität rechts mit Ruptur gestellt.

Histologisch konnte ich an dem eingesandten Operationsmaterial (Einl.-Nr. 3562/50) zunächst die Tubargravidität bestätigen. Dabei waren die Chorionzotten teils noch erhalten und stellenweise mit doppeltem Epithelsaum versehen, teils schon nekrotisch. Teilweise traten aber weiterhin eindeutige Übergänge in Blasenmole jetzt zutage, wobei es durch die schleimig-ödematöse Auftreibung der Zotten auch schon zur Bildung großer flüssigkeitsgefüllter Blasen gekommen war, stellenweise mit Auflagerungen stärkerer Epithelwucherungen beider Arten. Malignitätszeichen im Sinne eines Chorionepithelioms lagen aber nicht vor. Einzelne noch mitvorhandene Gewebsteilchen mit sehr schlechter Färbbarkeit ließen an kleinzellige uncharakteristische Reste der abgestorbenen Frucht denken, doch war das nicht sicher. Die Tubenwandung zeigte sehr starke entzündliche Veränderungen offenbar schon älterer Art, ohne Verdacht auf Tuberkulose. Das mitgeschickte Ovar enthielt das Corpus luteum graviditatis, aber keine Luteinzyste.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich störungsfrei. Am 25. 7. 1950 konnte Patientin bei gutem Allgemeinbefinden entlassen werden. Nach Angabe ihrer Umgebung erging es ihr weiterhin gut, eine Nachuntersuchung in der letzten Zeit war aber wegen Wegzugs der Patientin leider nicht durchführbar.

Fall V:

Cilly W., 36 Jahre alt, hatte im Februar 1950 einen Abort mens II—III. Letzte Menstruation der Folgezeit am 18. 4. 1950. Erkrankte am 25. 5. 1950 mit Genitalblutungen und wehenartigen Schmerzen von wechselnder Stärke. Nach 5 Tagen Aufnahme in das St. Elisabeth-Krankenhaus Bad Kissingen (Chefarzt Prof. Dr. Gauss). Hier ergab sich ein kaum vergrößerter Uterus mit geschlossenem Muttermund; re. Parametrium war druckempfindlich, re. Tube kugelig aufgetrieben ohne Anhalt für Perforation, li. Tube o. B. Eine Probecurettage am 1. 6. 1950 ergab pathologisch-anatomisch (Einl.-Nr. 2712/50) Graviditätsdezidua mit Verdacht auf Extrauteringravidität. Nachträglicher Schwangerschaftstest fiel positiv aus. Am 9. 6. 1950 fand sich bei der Laparotomie eine Tubargravidität re., ohne Ruptur. Operativ wurde die re. Tube unter Erhaltung lediglich ausgeschält (konservative Operation nach Gauss).

Der hierhergesandte blutige Tubeninhalt (Einl.-Nr. 2865/50) bestätigte die Diagnose im Sinne von tubaren Abortresten, aber zum Teil mit Übergang in Blasenmole. Die Chorionzotten entsprachen einer noch jungen Gravidität, waren aber nur noch zum Teil wohlerhalten, zum anderen Teil in Nekrotisierung begriffen oder schon nekrotisch. Ein Teil der Zotten zeigte recht deutliche Aufquellung zu blasenartigen Gebilden und oberflächliche Epithelwucherungen in Form von vermehrten Knospen und unregelmäßigen Kappen aus beiden Epithelarten, doch trat die Epithelproliferation hier hinter die kräftige Blasenbildung etwas zurück. Ein Malignitätsverdacht lag nicht vor. Die Blutkoagula enthielten stellenweise reichliche Leukozyten, dagegen nicht die Gewebsanteile.

Es kam zu glattem Heilungsverlauf und bereits 7 Tage nach der Operation bei normalem Tastbefund zur Entlassung der Patientin. Einer späteren Nachuntersuchung entzog sich die Patientin leider.

Fall VI:

Irma E., 17 Jahre, ledig, keine vorherigen Graviditäten. Nachträglich wurde auf Vorhaltung eine vor einigen Wochen erfolgte Kohabitation zugegeben, die Menses seien aber immer regelmäßig gewesen, die letzte Regel habe angeblich vor 14 Tagen stattgefunden (?). Patientin wurde am 10. 7. 1953 in das Kreiskrankenhaus Bad Mergentheim (Chefarzt Dr. Th. Göpfert) durch den Hausarzt unter der Verdachtsdiagnose Appendizitis eingeliefert. Bei der Laparotomie erwies sich der Wurmfortsatz zwar als mäßig flächenhaft verwachsen, aber als völlig frei von akuten Entzündungserscheinungen; er wurde nicht entfernt. Dagegen war die re. Tube in ganzer Ausdehnung verdickt und etwa 1 cm vom äußeren Tubenende entfernt in Erbsengröße perforiert; hier blutete es und die Bauchhöhle enthielt freies Blut. Da man bei der Operation eine Tubargravidität nicht für wahrscheinlich hielt, wurde der Inhalt der Tube ausgestrichen, die Perforation sachgemäß verschlossen, die Tube selbst aber in situ belassen, desgleichen das aufgetriebene rechte Ovar.

An dem eingesandten Blutkoagulum der Tube (Einl.-Nr. 5479/53) stellte ich eine Tubargravidität re. mit beginnender Blasenmolenbildung fest. Die offenbar noch jungen Chorionzotten waren durchweg noch lebensfrisch und ließen noch gut beide Epithelreihen erkennen, doch zeigten sie auch häufig Auflagerungen von regellos gewucherten Epithelien, gelegentlich auch etwas größere und solide Epithelkomplexe mit eingelagerten synzytialen Riesenzellen. Mehrere Zotten waren deutlich ödematös aufgequollen, gelockert und vergrößert. Zottengefäße waren im Stroma kaum zu finden. Die Abb. 8 demonstriert die geschilderten Verhältnisse, insbesondere die kräftige Epithelwucherung in unregelmäßiger Mischung; die in den Randpartien des Bildes mitgetroffenen Zottenanteile lassen Gefäße vermissen, das Ödem ist hier allerdings nur gering erkennbar. Ein Verdacht auf Chorionepitheliom lag nicht vor, desgleichen keine Entzündung.

Der Heilverlauf war komplikationslos. Patientin wurde am 23. 7. 1953 aus dem Krankenhaus entlassen. Am 26. 9. 1953, also 2½ Monate nach der Operation, war bei einer klinischen Nachuntersuchung die re. Tube noch auf Taubeneigröße angeschwollen, doch bestanden keine subjektiven Beschwerden. Die Patientin verbleibt unter ärztlicher Weiterbeobachtung.

Das Gemeinsame der hier beschriebenen sechs Fälle besteht also in einer erst jungen Tubargravidität mit partieller tubarer Blasenmole wechselnden Ausmaßes, indem sich neben normalgroßen Chorionzotten mit noch zweireihigem Epithel mehr oder weniger reichliche Zottenauftreibungen bzw. Blasenbildungen verschiedener Größe ergeben haben. Nur in Fall II war schon makroskopisch eine besonders große Blase aufgefallen, die übrigen Fälle stellten histologische Überraschungsbefunde dar, wobei allerdings zu beachten ist, daß die stets reichlich mitvorhandenen Blutkoagel vorher rein äußerlich keine klare Sicht ermöglicht hatten. Wie bei den uterinen Blasenmolen waren auch

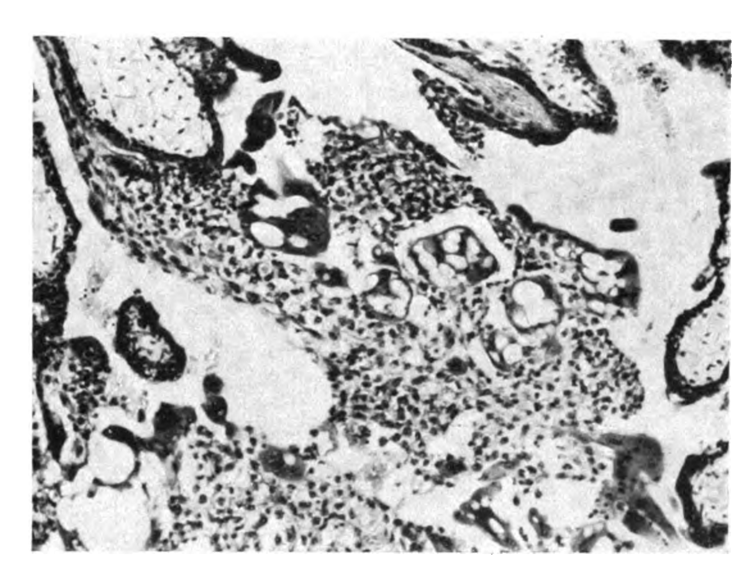


Abb. 8. Zu Fall II. Beginnende Blasenmole mit kräftiger regelloser Epithelwucherung.

bei den vorliegenden tubaren Beobachtungen histologisch die bekannten Kennzeichen nachzuweisen, nämlich die hydropische oder schleimig-ödematöse Aufquellung des Zottenstromas bis zur zentralen Flüssigkeitsabsackung und Blasenbildung, ferner die mangelhafte oder gar völlig fehlende Ausbildung von Blutgefäßen im Stroma, dann aber vor allem als besonders wichtig die übermäßige und regellose Wucherung von Langhansschen und von synzytialen Chorionepithelien in bunter Mischung, wie es auch die beigegebenen Abbildungen zeigen.

In Fall III war die letztgenannte Epithelwucherung ganz besonders stark, so daß anfangs sogar ein gewisser Verdacht auf Chorionepitheliom aufkam (vgl. Abb. 6 und 7), der sich dann aber bei weiterer Untersuchung nicht bestätigte. Umgekehrt trat in Fall V die Blasenbildung relativ stärker als die Epithelproliferation hervor, doch hatte auch die letztere schon pathologische Grade erreicht. Fall VI erwies sich als eine erst beginnende Blasenmole, aber schon mit recht kräftiger Wucherung beider Epithelarten (s. Abb. 8).

Da im Uterus unter Umständen sekundär blasenmolenähnliche Veränderungen bei älteren Abortresten oder bei verhaltenem Abort (missed abortion) auftreten können (Gromadzki, Dörffel, R. Hückel u. a.), so könnte der Verdacht auftauchen, daß das auch für meine sechs Beobachtungen bei Tubargravidität gelten könnte. Ich muß aber diese etwaige Vermutung ablehnen, denn gerade die von mir besonders hervorgehobene kräftige Wucherung beider Arten des Chorionepithels charakterisiert am besten die echte Blasenmole, während bei den vorhergenannten uterinen Abortresten zwar etwas ödematöse Zottendegeneration, aber nur weniger starke und im wesentlichen lediglich die

Langhanssche Zellschicht betreffende Epithelwucherungen vorkommen. In vier meiner sechs Fälle (I, II, III und VI) waren zudem noch sämtliche Zotten durchaus lebensfrisch und ohne erkennbare Neigung zur Nekrotisierung, sie waren in ihrem Stroma auch ausgesprochen gefäßarm bis gefäßfrei, was dagegen für die sekundäre blasenmolenähnliche Umwandlung bei primärem Eitod im allgemeinen nicht gilt. In den beiden restlichen Fällen IV und V waren dann allerdings neben noch wohlerhaltenen Chorionzotten zum Teil auch nekrotisierende oder schon nekrotische Zotten mitvorhanden.

Nun ist freilich zu berücksichtigen, daß bei Eileiterschwangerschaft nach Mathias u. a. ganz allgemein die Zotten mehr als bei intrauteriner Gravidität zu einer gewissen Quellung neigen sollen, und daß bei ektopischem Eisitz überhaupt die Proliferation der chorionepithelialen Elemente etwas stärker als in utero sein kann (z. B. nach Hoehne und nach Haselhorst), so daß der letztgenannte Autor zur Zurückhaltung bei der Diagnose einer tubaren Blasenmole rät. Demgegenüber muß ich aber ausdrücklich betonen, daß meine Befunde in den sechs Fällen entschieden darüber hinausgehen und ganz offenbar pathologische Veränderungen darstellen. Das gilt sowohl für die Zottenauftreibung bis zur deutlichen Blasenbildung (Fall II sogar auf gut Kirschkerngröße) als auch für die üppigen Epithelproliferationen bis zur Ähnlichkeit mit einem Chorionepitheliom. Dazu kommt in allen meinen Fällen auch in diesem Zusammenhang wieder die als wesentlich für eine Blasenmole hervorgehobene Gefäßarmut des Zottenstromas. Somit müssen in den eigenen Beobachtungen wohl zweifellos Blasenmolen diagnostiziert werden, wenngleich nur partiell und bei den verschiedenen Fällen in wechselnder Stärke.

Auch der von R. Hückel veröffentlichte Fall ist als eine sichere und echte Blasenmole im Eileiter anzuerkennen, die blasige Veränderung mit der Wucherung beider Epithelarten betraf dabei sogar sämtliche Zotten des insgesamt nur erbsengroßen Gebildes, so daß eine totale Blasenmole im Gegensatz zu meinen Beobachtungen vorlag.

Sichere Reste der Frucht habe ich nicht auffinden können; nur einmal (Fall IV) bestand eventuell ein geringer Verdacht auf kleine fötale Gewebsreste mit mangelhafter Färbbarkeit.

In zwei Fällen (II und V) hatten wir schon vor der Operation Curettagematerial untersucht und dabei eine deziduale Umwandlung des Endometriums mit Verdacht auf Tubargravidität nachweisen können.

Fünf meiner Fälle betrafen die re. Tube, nur einer (Fall I) die linke. In drei Fällen war es zur Tubenruptur gekommen, und zwar zweimal in Uterusnähe (I und IV) und einmal nahe dem äußeren Ende (VI), in den drei anderen dagegen nicht.

Durchweg handelt es sich hier um relativ junge Frauen von 17 bis zu 37 Jahren; daraus errechnet sich ein Durchschnittsalter von nur 30 Jahren. Vergleichsweise geben bezüglich der uterinen Blasenmole Gögl und F. J. Lang im Kaufmannschen Lehrbuch (S. 1642) ein schwankendes Lebensalter an: „nicht so selten sind auch Frauen zwischen 40 und 50, ja sogar darüber hinaus betroffen"; Burger betont in seinem neuen Lehrbuch, daß Blasenmolen hauptsächlich bei Frauen oberhalb des 30. Lebensjahres auftreten, und zwar besonders bei Mehrgebärenden. Bei unseren beiden jüngsten Patientinnen mit 17 bzw. 24 Jahren (VI und III) war jedoch noch keine Gravidität vorausgegangen, die anderen vier hatten vorher schon einen oder zwei Aborte hinter sich, eine Patientin auch noch eine normale Geburt (Fall I). Die tubare Blasenmole bei der Erstgravidität eines erst 17jährigen Mädchens (Fall VI) stellt offenbar etwas ganz besonderes dar, einen einigermaßen ähnlichen Fall weist das bisherige Schrifttum nicht auf.

Die Zahl der bisher veröffentlichten Fälle von tubarer Blasenmole läßt sich nur schwer ganz genau bestimmen, da einerseits nicht alle Fälle, besonders aus der älteren Literatur, einwandfrei gesichert sind und anderseits von den seltenen Fällen eines primären Chorionepithelioms im Eileiter noch der eine oder andere aus einer tubaren Blasenmole hervorgegangen sein kann oder ist, wie z. B. der von Motta publizierte Fall. Frühere Literaturzusammenstellungen stammen von Risel, Hückel sowie Hoehne; bis 1948 konnte dann Chalmers nur 14 Fälle von tubarer Blasenmole aus dem Schrifttum ausfindig machen, Dahm bis 1950 insgesamt 16 Fälle, die er dann tabellarisch geordnet hat. Keiner der früheren Autoren hat dabei über mehr als einen Einzelfall berichtet.

Wir haben nun für die Zeit meiner jetzigen Würzburger Tätigkeit ab 1. 1. 1949 bis zum 31. 7. 1953, also für gut $4^1/_2$ Jahre, unter dem zur Diagnostizierung hierhergesandten Operationsmaterial insgesamt 272 untersuchte Tuben ausfindig gemacht (mit Einschluß von Tubenteilen und von etwaigem Tubeninhalt) und dabei 70 sichere Fälle von Tubargravidität feststellen können. Wenn ich nun unter den 70 Fällen sechs tubare Blasenmolen nachweisen konnte, so würde das einen Prozentsatz von 8,57% der Tubargraviditäten bedeuten. Das wäre eine ganz unerwartete und erstaunlich hohe Zahl, zumal wenn man bedenkt, daß vergleichsweise bei der uterinen Blasenmole (laut Gögl und J. F. Lang) nach Seitz nur ein Fall auf 500 und nach R. Meyer auf annähernd 1000 Geburten vorkommt, was lediglich 0,2 bzw. 0,1% ausmachen würde (also bezogen auf Geburten, nicht aber auf intrauterine Graviditäten überhaupt einschließlich der so häufigen Aborte). Nach Angaben von Hertig und Edmonds aus dem Jahre 1940 trifft sogar auf gut 2000 normale Geburten nur eine Blasenmole, was 0,05% bedeuten würde. Nach Siebke schwankt in den klinischen Statistiken die Zahl, berechnet auf normale Geburten, zwischen 0,05 und 3,7 Promille.

Natürlich kann man die von mir errechnete Prozentzahl von 8,57 unter meinem Material von Tubargraviditäten nicht etwa verallgemeinern; sie würde sich ja auch sofort ganz erheblich verringern, wenn ich alle Tubargraviditäten aus meiner früheren langjährigen Fachtätigkeit mitheranziehen würde, während deren ich aber, wie gesagt, keine einzige tubare Blasenmole fand. Immerhin glaube ich trotzdem auf Grund meiner neueren Beobachtungen annehmen zu dürfen, daß partielle echte Blasenmolen oder wenigstens Anfänge davon bei Tubargravidität doch nicht so ganz selten sind, wie man bisher auf Grund des sehr spärlichen Schrifttums allgemein annehmen mußte. Man sollte eben bei histologischem Nachweis einer Tubargravidität immer auch nach einem Übermaß von Wucherungen beider Epithelarten suchen und dann etwaige Verdachtsfälle näher prüfen. So mag es sich auch erklären, daß ich, durch meine erste Beobachtung 1950 einmal aufmerksam geworden, schon innerhalb weniger Monate fünf Fälle und kürzlich dann noch den sechsten hinzu fand.

Besonders beachtenswert scheint mir noch das Mitvorhandensein einer älteren Salpingitis zu sein, die offenbar schon vor der Eileiterschwangerschaft bestand und die Entstehung der letzteren wohl überhaupt erst ermöglicht oder wenigstens begünstigt hatte. Abgesehen von den zwei Fällen, bei denen mir lediglich Tubeninhalt zugesandt wurde, die Tube selbst aber in situ verblieb (V und VI), konnte ich in allen vier übrigen Fällen diese ältere bis chronische Entzündung der Tubenwandung nachweisen, auch in den weiter entfernten Tubenabschnitten, besonders stark in Fall II und IV, durchweg ohne Verdachtsmomente für Tuberkulose. Überhaupt ist mir auch sonst die relativ große Häufigkeit einer schon chronischen Eileiterentzündung bei Tubargravidität ganz allgemein immer wieder aufgefallen. Dahm hat die Mitbedeutung der chronischen Salpingitis für die Entstehung einer Tubargravidität auch zahlenmäßig zu stützen versucht.

Eine Endometriose ließ sich in den vier untersuchten Tuben (I bis IV) nicht nachweisen, ebenso keine Mißbildung.

In zwei Fällen konnte auch das mitherausgenommene Ovar untersucht werden (II und IV). Beide Male fand sich das Corpus luteum graviditatis, aber nichts von den sonst bei Blasenmole so häufigen Luteinzysten. Im Fall II lag noch eine ältere Oophoritis geringen Grades mit vor.

Soweit mir auf meine Erkundigungen hin über das weitere Schicksal der sechs Patientinnen etwas bekanntgeworden ist, scheint eine postoperative Heilung ohne wesentliche Komplikationen eingetreten zu sein, insbesondere auch ohne Chorionepitheliom. In einem Fall (II) erfolgte nach 3 Jahren eine normale Entbindung; die klinische Untersuchung nach weiteren 7 Wochen ergab keinen pathologischen Befund. Der erst neuerdings festgestellte Fall VI befindet sich noch unter klinischer Beobachtung, ist aber beschwerdefrei.

Zum Schluß sei noch bemerkt, daß die umstrittene Frage, warum es überhaupt zu einer Blasenmolenbildung kommt, sei es intrauterin oder auch ektopisch, hier nicht erörtert werden soll, sie geht über den Rahmen der vorliegenden Abhandlung hinaus.



Zusammenfassung.

Während bisher eine Blasenmolenbildung bei Tubargravidität als ausgesprochene Rarität gilt und im Schrifttum nur 16 einschlägige Einzelfälle vorzuliegen scheinen, sind nach eigenen Beobachtungen partielle, aber echte Blasenmolen im Eileiter, zum mindesten Anfänge davon, doch wohl nicht so ganz selten. Es wird hier unter Beigabe von Mikrophotogrammen über sechs derartige Blasenmolen wechselnden Ausmaßes berichtet, wobei es sich durchweg um Operationsmaterial bei noch junger Tubargravidität handelt. Einer der Fälle ließ sogar schon an Übergänge in ein Chorionepitheliom denken. Ein anderer Fall betraf auffallenderweise die Erstgravidität eines erst 17jährigen Mädchens. Bei drei Tuben war es zur Ruptur gekommen. Der in vier Fällen zur histologischen Untersuchung mitgesandte Eileiter zeigte durchwegs eine schon ältere bis chronische Salpingitis nichttuberkulöser Art, was für das Zustandekommen der Tubargravidität mitverantwortlich gemacht wird.

Literatur.

Burger, Karl, Lehrbuch der Geburtshilfe. Springer-Verlag. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950. — **Chalmers, J. A.,** Hydatiform mole in the fallopian tube. J. of obstetr. of the British Empire 55/3, 322 (1948); Ref. Obstetrics and Gyn. Sek. X of Excerpta medica II, 74 (1949). — **Dahm, Klaus,** Blasenmole bei Tubargravidität. Inaug.-Diss. Würzburg 1952. — **Dörffel, J.,** Über beginnende Blasenmolenbildung bei verhaltenem (missed) Abort. Mschr. f. Gebh. **75,** 391 (1927). — **Gögl u. Lang, F. J.,** Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane. In: Lehrb. d. spez. Path. von Ed. Kaufmann, 9. u. 10. Aufl., 2. Bd., Teil I, 1940, Walter de Gruyter & Co., Berlin. — **Gromadzki, H.,** Ein Beitrag zur Lehre von der Blasenmole usw. Inaug.-Diss. Halle 1913. — **Haselhorst, G.,** Die ektopische Schwangerschaft. In: Biologie u. Pathologie des Weibes v. Seitz u. Amreich, **IX,** 625 (1952). — **Hertig, A. T., u. Edmonds, H. W.,** Entstehung der Blasenmole (englisch). Arch. of. Path. **30,** Nr. 1 (1940). Ref. in Zbl.f. Path. **77,** 207 (1941). — **Hoehne, O.,** Die ektopische Schwangerschaft. In: Biologie u. Pathologie des Weibes, von Halban u. Seitz, Bd. VII, Teil 2, 596 (1928). — **Hückel, R.,** Über einen Fall von Blasenmolenbildung in der Tube. Zbl. Path. **41,** 434 (1928). — **Mathias,** Tubare Blasenmole. Vortrag in d. Gynäkol. Gesellschaft zu Breslau, 18. 6. 1929. Zbl. f. Gynäk. 53. Jahrg. 2855 (1929). — **Motta,** Ektopische Blasenmole (italienisch). Arch. Ostetr. **42,** 359 (1935). Ref. in Ber. über d. ges. Gynäk. u. Geburtsh. **30,** 701 (1936). — **Pettit,** Amer. J. obstr. **42,** 1057 (1947); zit. n. Dahm. — **Risel, W.,** Zur Kenntnis des primären Chorionepithelioms der Tube. Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. **56,** 154 (1905). — **Siebke, Harald,** Die Blasenmole. Ber. üb. d. ges. Gyn. u. Geburtsh. **27,** 1 (1934). — **Sumori,** Ein Fall von Tubenblasenmole. Arb. aus der Med. Univ. Okayama **3,** H. 1, 121.

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Innsbruck.
Vorstand: Prof. Dr. F. J. Lang.)

Die sogenannte Periarthritis, Epicondylitis und Styloiditis.

Von **F. J. Lang** und **H. Schneider.**

Relativ wenig Berichte liegen bisher über degenerative Umgestaltungen in Sehnen vor. Das geringe Interesse für diese Sehnenveränderungen mag seinen Grund vor allem in der Tatsache haben, daß sie wohl nie unmittelbare Todesursache sind und nur selten zu einem operativen Eingriff und damit zu mikroskopischen Untersuchungen Anlaß geben. Daß ihnen aber eine wesentlich größere klinische Bedeutung zukommt, als im allgemeinen angenommen wird, das soll u. a. in diesem Bericht kurz aufgezeigt werden.

Die Durchsicht des Schrifttums läßt erkennen, daß die degenerativen Abänderungen im Sehnengewebe in erster Linie in jenen Sehnen eingehender untersucht worden sind, die einer besonders großen Beanspruchung unterworfen sind.

Chaletzkaja berichtet über Lipoidablagerungen in den Sehnen des M. biceps brachii, M. flexor carpi rad., M. brachioradialis und in der Achillessehne, Austoni und Zannini über solche in der Achilles- und Quadricepssehne, ebenso Aragona. Als erster hat die Spontanverfettung der Achillessehne Moissejeff beschrieben. H. B. Lang fand bei seinen Untersuchungen an 80 Quadricepssehnen 78mal eine Verfettung des Sehnengewebes vor, darunter 5mal bei sechs Individuen im Alter von 16—24 Jahren.

1936 bringt Schaer in seiner ausgezeichneten Monographie über die „Periarthritis humeroscapularis“ klar zum Ausdruck, daß dieses Leiden am häufigsten eine Sehnenerkrankung ist, und zwar in erster Linie der Sehne des M. supra spinam. In dieser Sehne hat er bei seinen Untersuchungen an 28 Leichen degenerative Prozesse „von der einfachsten feintropfigen Verfettung bis zur Nekrose und Verkalkung“ vorgefunden. Im Jahre 1938 erbrachten Sandström und Wahlgren, im Jahre 1951 Pedersen und Key den Nachweis für die Richtigkeit der Annahme von Schaer durch Untersuchungen von Exzisaten, welche sie bei ihren insgesamt 67 operativ behandelten Patienten mit Kalkablagerungen im Bereich der Schulter den erkrankten Weichteilen entnommen hatten.

So wie Schaer haben auch die zuletzt genannten Verfasser oft als Reaktion auf die Degenerationsvorgänge progressive Umgestaltungen im Sehnengewebe angetroffen. Am häufigsten fanden sie eine lebhafte Wucherung von Fibroplasten und Mesenchymzellen in der Umgebung der Entartungsherde vor.

Bei den über 600 Patienten, die bisher dem phys.-therap. Ambulatorium der Tiroler Gebietskrankenkasse in Innsbruck (Leiter: Doz. Dr. H. Schneider) wegen einer „Periarthritis“ im Bereiche des Armes oder Beines oder wegen einer sogenannten Epicondylitis oder Styloiditis zur Behandlung überwiesen worden sind, fiel nun H. Schneider auf, daß die klinischen Symptome dieser Erkrankungen in den allermeisten Fällen genau mit jenen der Sehnenerkrankungen in der Schulter übereinstimmen. Auch in der Pathogenese besteht kein Unterschied zwischen den genannten Leiden.

Diese Beobachtungen waren Anlaß, eingehende anatomische Untersuchungen der Sehnenansätze am Tuberculum majus und Coracoid sowie der vom Epicondylus rad. et uln. abgehenden Sehnenplatten, ferner der Sehne des M. brachioradialis vorzunehmen und die Ergebnisse mit den Befunden von Sandström-Wahlgren und Pedersen-Key zu vergleichen, um eine nähere Aufklärung über die Entstehung und Ursache der in Frage stehenden Erkrankungen zu erhalten.

Diese Untersuchungen ergaben nun ein auffallend häufiges Vorkommen von Aufbrauchveränderungen in den Sehnen, und zwar sowohl von degenerativen Erscheinungen als auch von progressiven Umgestaltungen des Sehnengewebes. H. Schneider und V. Corradini berichten hierüber ausführlich in der von M. Lange herausgegebenen Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete.

Unter den degenerativen Veränderungen war am häufigsten eine feine Bestäubung des Sehnengewebes mit Fettstoffen (von H. B. Lang Tendolipoidose genannt) und als höherer Grad der Sehnenverfettung eine Lipoidtophusbildung mit Aufhebung der Gewebsstruktur (Tendoatheromatose nach H. B. Lang) anzutreffen. Beide zusammen konnten in 78% der insgesamt 125 untersuchten Sehnen beobachtet werden und waren bereits bei Individuen im Alter von 25—33 Jahren vorhanden.

Die auch von Schaer sowie von Pedersen und Key beobachtete Aufsplitterung von Sehnenfasern sahen wir in mehr als 50% der untersuchten Sehnen. Sie ist das Vorstadium einer Hohlraumbildung zwischen den Sehnenbündeln, die wir in fast 45% des Untersuchungsmateriales feststellen konnten. Wir trafen sie wiederum bereits oft bei Individuen im Alter von 25—39 Jahren an. Diese zystenartigen Hohlräume enthalten am häufigsten Fettstoffe, etwas seltener Kalk, bisweilen Detritus und hyaline Substanzen. Knorpelinseln, die wir mehrmals in den Hohlräumen antrafen, sowie Knochengewebe, das in einem einzigen Fall in einem Kalkherd nahe dem Sehnenansatz zu beobachten war, müssen als reaktiv-regenerative Veränderungen angesprochen werden

Die zwischen den Sehnenbündeln vorgefundenen Verkalkungen stammen entweder aus der Verkalkungszone der Sehnen-Knorpel-Knochengrenze, aus der sie durch ein Trauma herausgerissen und in das Sehneninnere verlagert werden, oder aber sie verdanken ihre Entstehung einer Ablagerung von Kalksalzen im Laufe eines fortschreitenden Entartungsvorganges.

Im ersten Fall handelt es sich stets um mikroskopisch kleine Kalksplitter. Nicht selten führen sie zur Zerreißung der angrenzenden Sehnenfasern. Das ist insofern verständlich, als diese Fasern bei den durch die Muskelkontraktionen erzwungenen Anspannungen der Sehne über die Zacken der Splitter hinweggleiten müssen und dabei jedesmal beschädigt werden.

Die im Laufe eines Entartungsprozesses zwischen die Sehnenbündel abgelagerten Kalkschollen werden häufig so groß, daß sie röntgenologisch feststellbar sind. Nach Zuppinger finden sie sich am häufigsten im Bereich der Schulter, seltener im Gebiete des Ellbogens, des Trochanter major, neben dem Kniegelenk und in der Umgebung der Sprunggelenke. Die Einlagerung von Kalkherden in Sehnen können bereits bei Menschen im 3. Dezennium beobachtet werden. So wurde dem genannten Ambulatorium ein 29jähriger Kellner mit mächtigen Kalkschollen in der Sehne des M. supra spinam zur Behandlung seiner Beschwerden — heftigste Schmerzen in der Schulter und völlige Schultersperre im Sinne der „stiff and painful shoulder" der Amerikaner — überwiesen. (Nach 11 Ultraschallbehandlungen war der Patient beschwerdefrei. Eine Röntgenkontrolle 21 Tage nach Beginn der Behandlung zeigte auf, daß der Kalk bis auf kaum sichtbare Spuren resorbiert worden war. Bei einer Reihe von Kranken konnten wir mit Ultraschall den völligen Abbau der Kalkschollen, auch wenn sie in eine benachbarte Bursa durchgebrochen waren, in noch kürzerer Zeit [11—15] Tagen erreichen. Für diese Sehnenerkrankungen ist also neben der Röntgentherapie die Ultraschallbehandlung die Methode der Wahl, wobei natürlich Voraussetzung ist, daß sie von einem in dieser Behandlungsmethode geschulten Arzt durchgeführt wird. Der Ultraschallkopf gehört ebensowenig in die Hand einer med.-technischen Assistentin wie das Röntgenbestrahlungsgerät.)

Etwas seltener als Hohlraumbildungen waren in unserem Untersuchungsmaterial zerrissene Sehnenfasern und Sehnenbündel anzutreffen. Die Zerreißung des Sehnengewebes ist nicht bloß das Merkmal eines bereits weit fortgeschrittenen Entartungsprozesses, sondern vielmehr schon die Folge des Degenerationsvorganges. Ein Sehnenbündel, das starke Abnützungserscheinungen aufweist, vermag einer größeren Anspannung nicht mehr standzuhalten. Es reißt bei einem bereits geringfügigen Trauma oder bei einer heftigen Muskelkontraktion an jener Stelle ein, wo es degenerativ verändert ist. Die Zerreißung von Sehnenbündeln wird noch wesentlich gefördert durch das Vorhandensein der eben beschriebenen Zysten im Sehnengewebe. Durch die Zysten werden die ihnen anliegenden Sehnenbündel seitlich auseinandergebogen und stehen daher bereits im Ruhezustand des zugehörigen Muskels unter einer erhöhten Spannung. Wird der Muskel kontrahiert, so wird der Spannungszustand dieser Bündel derart vergrößert, daß sie abreißen, wenn sie infolge von Entartungserscheinungen nicht mehr voll leistungsfähig sind. Ist eine Sehne von zahlreichen, mehr oder weniger großen Hohlräumen durchsetzt, wie wir es bei älteren Leuten einige Male beobachtet haben, so kann schon eine stärkere Inanspruchnahme der Sehne zu deren Teil- oder Totalruptur führen. Daß sogenannte „Spontanrupturen" bereits in relativ jungen Jahren auftreten können, ist ohne weiteres verständlich, da ja Entartungsvorgänge in vielbeanspruchten Sehnen bereits recht frühzeitig vorkommen, wie unsere Befunde aufzeigen. Die Angabe von Codman, daß die Ruptur der Sehne des M. supra spinam die häufigste Schulterverletzung überhaupt sei und bei älteren Leuten 39 % aller Schultertraumen ausmache, sehen wir auf Grund unserer klinischen Beobachtungen und auf Grund der unter Kontrolle von Schneider durchgeführten Feinpräparation dieser Sehne an mehr als 200 Leichen ebenso wie Schaer als übertrieben hoch an.

Als progressive Umgestaltungen trafen auch wir so wie Schaer, Pedersen und Key recht häufig Ansammlungen von Mesenchymzellen und Fibroplasten in der Nachbarschaft der Degenerationsherde an. Es ist den zuletzt genannten Verfassern in ihrer Annahme beizupflichten, daß Bindegewebszellen zwischen die Kalkschollen und Detritusmassen einwandern und nach Phagozytose des Kalkes und des Detritus eine bindegewebige Narbe erzeugen können. Es ist gut vorstellbar, daß dieser Vorgang durch Bestrahlungen beschleunigt wird und daß zum Teil darauf die ausgezeichneten Erfolge zurückzuführen sind, welche bei diesen Sehnenerkrankungen durch Röntgentherapie oder Ultraschall erzielt werden.

Wie bereits erwähnt, konnte auch Knorpelgewebe im Sehneninneren mehrmals beobachtet werden, Knochengewebe nur in einem Fall (in der Sehne des M. supra spinam einer 71jährigen Frau). Zur Ausbildung dieser beiden Gewebsstrukturen kommt es nur in einem gut durchbluteten Gewebe. Wir fanden daher ihre Entwicklung

stets auf dem Boden eines gefäßreichen mesenchymalen Callus in unmittelbarer Nachbarschaft der Splittereinlagerungen und der Entartungsherde vor und müssen sie also als progressive Erscheinungen ansprechen. Auch Gg. B. Gruber ist bezüglich der Entstehung von Knochengewebe in Sehnen dieser Ansicht; Gruber schreibt im Kaufmannschen Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie (S. 1359): „Die diskontinuierlichen Sehnenknochen sind mehr oder weniger langsam entstandene, stellvertretende Umbildungen vorher minderwertig, ja nekrobiotisch gewordener, durch Kalkaufnahme verhärteter, dann mehr und mehr abgebauter, bzw. durch Umbau und Anbau knöchernen Gewebes in neuer Richtung differenzierter Gewebsanteile zu erklären." Die Entstehung von Knochengewebe ist demnach in allen jenen Sehnen möglich, in denen es auf Grund einer Überbeanspruchung oder auf Grund eines Traumas im Laufe der dadurch ausgelösten degenerativen Veränderungen zu einer Kalkablagerung gekommen ist.

Nicht immer vermag der Röntgenologe mit Sicherheit festzustellen, ob die von ihm vorsichtigerweise als „kalkdichter Schatten" bezeichnete Einlagerung in eine Sehne wirklich nur aus Kalk besteht. Zumindest kleine, in den Kalkschollen entstandene Knocheninseln entgehen seiner Beobachtung. Wir raten daher, im Gegensatz zu Pfeifer, davon ab, Patienten mit einer „Peritendinitis calcarea" auch dann noch weiter zu bestrahlen, wenn sie bereits beschwerdefrei geworden sind, nur damit auch der „Kalkherd" restlos resorbiert wird. Sind wirklich außer dem Kalk auch Knocheninseln vorhanden, so muß zu ihrem Abbau eine Strahlenenergie — sei es nun Röntgen- oder Ultraschallenergie — verwendet werden, die auf jeden Fall auch auf den benachbarten Knochen schädigend einwirkt.

Neben den beschriebenen Veränderungen im Sehneninnern waren häufig auch beachtliche Abänderungen in der Sehnen-Knorpel-Knochengrenze anzutreffen. Als Entartungserscheinungen konnten Schneider und Corradini hier in erster Linie feststellen: 1. eine erhebliche Aufsplitterung der Sehnen-Knochengrenze, 2. eine wesentliche Verdickung der Faserknorpelschicht des Sehnenansatzes und 3. oft eine Zwei- oder gar Dreiteilung der Kalklinie und die früher schon erwähnten Absplitterungen aus ihrem Bereich. Als progressive Umgestaltungen waren auch hier wieder mesenchymale Callusbildung, vor allem aber Knorpelwucherungen zu beobachten, die sich oft über die Faserknorpelschicht hinaus in das eigentliche unverkalkte Sehnengewebe ausbreiteten. Diese degenerativen und progressiven Abänderungen an der Sehnen-Knochenzone, ausgelöst durch übermäßige Beanspruchung der Sehne, leiten nach unserer Überzeugung die Entstehung von Exostosen („Knochenspornen") ein. (Ob der Entwicklungsvorgang bei der physiologischen Bildung der Knochenerhebungen an den Sehnenansätzen — Tuberositates, Lineae musculares usf. — der gleiche ist oder ob diese nur progressiven Vorgängen ihre Entstehung verdanken, wäre einer Untersuchung wert!)

Nach unseren Erfahrungen hat mehr als ein Drittel jener Patienten, die wegen ihrer Beschwerden infolge röntgenologisch nachgewiesener Kalkablagerungen in einer Sehne zur Behandlung kommen, zugleich eine röntgenologisch nachgewiesene Arthropathia deformans des benachbarten Gelenkes. Das häufig gleichzeitige Vorkommen dieser beiden Erkrankungen in unmittelbarer Nachbarschaft hat wohl folgende Ursache: Ein Großteil der Muskeln setzt knapp neben dem Gelenk an, auf welches sie bewegend einwirken. Wird nun so ein Muskel etwa durch eine einförmige Berufstätigkeit immer wieder besonders beansprucht, so werden dadurch nicht nur in seiner Sehne allmähliche Abnützungserscheinungen ausgelöst, sondern auch in jenem Gelenk, das durch die oftmalige Kontraktion dieses Muskels immer wieder zu einer ganz bestimmten Bewegung gezwungen, bzw. in einer bestimmten Stellung übermäßig lang festgehalten wird. Unsere klinischen Beobachtungen im Verein mit den Befunden von Pfeifer, Schaer, H. B. Lang, Uehlinger, Zbinden u. a. m. lassen wohl keinen Zweifel mehr darüber bestehen, daß es sich bei den Abnützungserscheinungen der Sehnen und bei der Arthropathia deformans um den gleichen Krankheitsvorgang mit der gleichen Ätiologie und Pathogenese handelt.

Wie vorhin kurz dargelegt, kommt es bereits frühzeitig in den vielbeanspruchten, vom Epicondylus rad. et uln. entspringenden Sehnenplatten sowie in der Ansatzsehne des

M. brachioradialis zur Ausbildung genau derselben degenerativen und progressiven Umgestaltungen, wie sie Sandström und Wahlgren sowie Pedersen und Key bei den von ihnen operierten Patienten mit einer Erkrankung der Sehne des M. supra spinam in dieser Sehne angetroffen haben. Diese Übereinstimmung der pathologisch-anatomischen Befunde, ferner die Tatsache, daß sich die „Epicondylitis“ und die „Styloiditis“ mit der Erkrankung der Sehne des M. supra spinam in der Pathogenese und in der Symptomatik völlig gleichen, sind wohl Beweis genug dafür, daß auch diese beiden Erkrankungen durch Abnützungsvorgänge entstandene Sehnenerkrankungen sind.

Seit Sandström werden jene Fälle einer „Periarthritis humeroscapularis“, bei denen röntgenologisch ein Kalkherd im Bereich einer Schultersehne nachweisbar ist, als „Peritendinitis calcarea“ angesprochen. Diese Bezeichnung bürgerte sich ganz allgemein für Beschwerden bei Kalkablagerungen in Sehnen ein. Pedersen und Key sprechen besser von einer „calcareous tendinitis“, da sich die Kalkschollen primär immer in der Sehne vorfinden, erst später von ihr in die Umgebung — besonders in einen Schleimbeutel — durchbrechen können. Da diese Verfasser bei ihren 55 operativ behandelten Fällen nur zweimal leukozytäre Infiltrate feststellen konnten, Sandström und Wahlgren in den Exzisaten der von ihnen operierten Fälle überhaupt nie Anzeichen einer Entzündung antrafen, ferner nach unserer Erfahrung klinisch nur selten Symptome eines entzündlichen Prozesses vorhanden sind, so finden wir es für zweckmäßig, nur dann von einer „Tendinitis“ zu sprechen, wenn sich das Bestehen eines entzündlichen Vorganges wenigstens durch ein Symptom — etwa durch subfebrile Temperatur oder durch Steigerung der Blutsenkungsgeschwindigkeit — aufzeigt. Meistens ist das nicht der Fall. Hier könnte nur eine Exzision klarlegen, ob eine Tendinitis oder eine Tendinosis vorliegt. Deswegen empfehlen wir für alle diese Fälle die Bezeichnung „Tendopathia“ zu verwenden, und zwar „Tendopathia simplex“ bei Beschwerden durch eine Sehnenerkrankung ohne röntgenologisch nachweisbare Kalkablagerungen und „Tendopathia calcarea“ bei röntgenologisch sichtbaren Kalkherden.

Zusammenfassung.

Vorliegende Untersuchungen begründen wohl die Auffassung, daß die sogenannte Periarthritis, Epicondylitis und Styloiditis zu allermeist eine Sehnenerkrankung, eine Tendopathie ist.

(Aus dem Pathologischen und Bakteriologischen Institut der Hauptstadt Hannover. Vorstand: Prof. Dr. med. Nordmann.)

Häufigkeit und klinische Befunde bei Rückenmarkmißbildungen.

Von **H.-J. Löblich.**

Mit 8 Abbildungen im Text.

Einleitung.

In einer früheren Mitteilung über die Morphogenese einer seltenen Rückenmarkmißbildung bei einem Erwachsenen, die wir dem Formenkreis der Diplomyelie zugerechnet haben, haben wir bereits darauf hingewiesen, wie schon andere Untersucher vor uns, daß Rückenmarkmißbildungen Erwachsener wohl hauptsächlich daher so selten beobachtet werden, weil sie meist als belanglose Dystopien klinisch keine Symptome hervorrufen. Da nicht bei allen Sektionen das Rückenmark routinemäßig mit entfernt wird, findet man eine Rückenmarkmißbildung Erwachsener gewöhnlich als Zufallsbefund.

Dieser Gruppe der als belanglose Dystopien aufzufassenden Mißbildungen steht eine zweite gegenüber, in der klinisch unklare Dysfunktionen des vegetativen Nervensystems bei der Obduktion ihre Erklärung in einer Rückenmarkmißbildung finden können.



Wir haben unsere neuen Untersuchungen von zwei Gesichtspunkten aus vorgenommen. Bei 50 Leichen unseres laufenden Sektionsmaterials haben wir das Rückenmark mit entfernt und in Stufen untersucht. In keinem Fall haben wir dabei eine Rückenmarkmißbildung nachweisen können. Die kleine Zahl der serienmäßigen Untersuchungen gestattet natürlich noch keine Rückschlüsse auf die Häufigkeit der Mißbildungen überhaupt, sondern nur im Vergleich zu unseren vorliegenden Beobachtungen. Sie sind aus etwa der gleichen Zahl von Patienten ausgewählt, die klinisch vegetativ-nervöse Funktionsanomalien aufwiesen, bzw. bei denen organische Erkrankungen des Zentralnervensystems bestanden. In dieser Gruppe haben wir in sieben Fällen Mißbildungen des Rückenmarkes gefunden, in denen wir bei drei Patienten die Ursache schwerer vegetativer Korrelationsstörungen sehen. Wir sind der Auffassung, daß derartige Beobachtungen vom morphologischen Standpunkt dazu beitragen können, unsere Kenntnisse über die sogenannten „neurogenen Erkrankungen" zu erweitern.

Wir unterscheiden bei unseren Untersuchungen zwischen den Begriffen „nerval" und „neurogen", wobei wir unter nervalen Vorgängen die funktionellen Abläufe am Gefäßnervensystem im Sinne Rickers verstehen und unter neurogenen die Funktionsabläufe des Nerven- bzw. Zentralnervensystems am Anfang pathologischer Vorgänge. Ob es sich dabei um primäre oder sekundäre Veränderungen handelt, läßt sich nicht in allen Fällen mit Sicherheit bestimmen.

I. Eigene Beobachtungen.

A. Morphologie.

Vom morphologischen Standpunkt aus gliedern sich unsere acht der Arbeit zugrunde liegenden Beobachtungen in drei Gruppen, nämlich

a) reine Rückenmarkmißbildungen,
b) Rückenmarkmißbildungen und andere Erkrankungen,
c) andere Erkrankungen (s. Tabelle 1—3).

Die Gruppe c — eine Karzinose der Nervenwurzeln — haben wir in unsere Beobachtungen mit aufgenommen, da sie das Gegenstück zu unserer Beobachtung 1 bildet, über deren Morphogenese wir bereits berichtet haben (Löblich). In diese Gruppe gehören außerdem alle organischen Erkrankungen und Traumen des Rückenmarkes, die zu differenzierten Funktionsanomalien führen können und über die es ein großes Schrifttum gibt (z. B. Sturm, Gagel, Wepler u. a.).

Tabelle 1.

Beobachtung	Rückenmarkbefund	Klinisches Bild
1 (43 Jahre)	L II—S IV Intramedulläre Diplomyelie	Schrumpfharnblase
2 (76 Jahre)	L II—Filum terminale dorsoventrale Diplomyelie	Rektumprolaps — paralytischer Ileus

Das Rückenmark haben wir bei allen Beobachtungen in situ in Formalin gehärtet, an Färbemethoden wurden angewandt Azan, HE., van Gieson, Kresyl-Echt-Violett und Spielmeyer.

Bei der Beobachtung 1 fand sich, bei regelrechten Abgängen der Nervenwurzeln mit allerdings stark vermehrten Nervenfasern von L 1 bis S 4 eine stiftförmige intramedulläre Diplomyelie deren volle Entwicklung in Höhe von L 5 bis S 3 Abb. 1 wiedergibt.

Weder am Rückenmark noch an den Nervenwurzeln oder Ganglien fanden sich sichere pathologische Veränderungen in Form von Degenerationserscheinungen oder entzündlichen Infiltraten.

Die Beobachtung 2 zeigt schon bei der makroskopischen Betrachtung des Rückenmarkes vom Filum terminale an besonders auf der rechten Seite der Medulla, die Medulla umfassend, ebenfalls von den weichen Hirnhäuten umgebene Verdickungen von der Beschaffenheit der weißen Substanz bis hinauf nach L 4. Die Bezirke umgeben die Medulla

schalenförmig, die Nervenstränge ziehen an ihnen vorbei und liegen teilweise auch zwischen vollständiger und rudimentärer Medulla. Im Lendenmark biegen die Auflagerungen nach hinten um und umfassen die Medulla apfelsinenscheibenartig dorsal. Die Schmetterlingsfigur erscheint stark verzerrt, und zwar kranialwärts bis D 12. Die Länge des die Medulla umfassenden Gebildes beträgt im ganzen 4 cm.

Mikroskopisch findet sich, bei L 2 beginnend, zunächst eine dorsoventrale taillenartige Einschnürung der Medulla mit Verzerrung der grauen Substanz. In der Einschnürung liegen sich zwei Zentralkanäle gegenüber. Eine deutliche Entwicklung der Hinterhörner ist hier nicht festzustellen. Von L 4 bis zum Filum terminale findet sich eine dorsoventrale Diplomyelie, wie sie die schematische Zeichnung wiedergibt (Abb. 2).

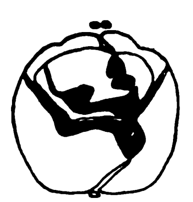


Abb. 1.
Unvollständige intramedulläre Diplomyelie.



Abb. 2.
Unvollständige dorsoventrale Diplomyelie.

Die Gruppe b unserer Beobachtungen umfaßt fünf Fälle, bei denen sich sowohl eine Mißbildung im Rückenmark als auch eine organische Erkrankung in der Medulla bzw. im Gehirn fand (s. Tabelle 2).

Tabelle 2.

Beobachtung	Rückenmarkbefund	Klinisches Bild
3 (21 Jahre)	Unvollständige bilaterale Diplomyelie, Meningoencephalitis syphilitica	L II, Verdacht auf Ileus
4 (57 Jahre)	C IV—D XII Unvollständige bilaterale Diplomyelie, Entmarkungsenzephalomyelitis	Ober- und Unterschenkelfraktur Rez. Herzmuskelinfarkt
5 (46 Jahre)	D X—L I Unvollständige dorsoventrale Diplomyelie Miliare Hirnerweichung	Insolation
6 (64 Jahre)	D IV—IX Dystopie des RM. Cysticercus hydatidosus der Hirnbasis	Zerebralsklerose Pneumonie
7 (25 Jahre)	C V—VII Stiftförmige Gliose und Verdoppelung der Zentralkanäle (L I—III) Meningitis	Hydrocephalus int. Chron. Meningitis

Beobachtung 3:

Die mikroskopische Untersuchung der Medulla von D 12 bis zum Filum terminale in Serienschnitten zeigt zunächst eine Verzerrung der Schmetterlingsfigur, die teilweise von breiten Streifen weißer Substanz unterbrochen ist. Die Mißbildung in Form einer unvollständigen bilateralen Diplomyelie reicht von L 5 bis S 3 hinab, ihre volle Entwicklung gibt Abb. 3 wieder. Beide Medullae sind von den Meningen umgeben, ebenfalls finden sich zwischen ihnen Nervenstämme. Daneben finden sich entzündliche und degenerative Prozesse in Form der Meningomyelitis syphilitica.

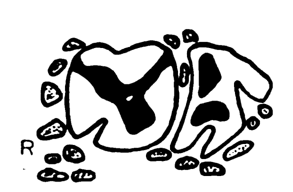
Beobachtung 4:

Die Mißbildung, die sich von C 4 bis D 12 erstreckt, beginnt ebenfalls mit der Verzerrung der Schmetterlingsfigur, um in ihrer vollen Entwicklung die in der Abb. 4 schematisierte Form anzunehmen (C 4 bis 5). Die äußere Form der Medulla ist erhalten, Degenerationserscheinungen bestehen in fleckförmigem Zerfall der Markscheiden und Achsen-

zylinder in der weißen Substanz der Hinterstränge. Auch im Gehirn ist eine Entmarkungsenzephalitis nachzuweisen, auf deren eingehende mikroskopische Beschreibung aus räumlichen Gründen verzichtet werden soll.

Die Beobachtung 5 enthält in Höhe von D 7 eine stiftförmige Gliose, die auf etwa 1 cm Länge zu verfolgen ist und sich bei der Palpation der Medulla wie ein Stift herausziehen läßt. Mikroskopisch besteht sie aus markhaltigen Nervenfasern, scharf gegen die übrige weiße Substanz abgesetzt. In Höhe von D 12 bis L 1 zeigt das Rückenmark eine Torquierung und apfelsinenscheibenartige Gestalt, wie sie aus der Abb. 5 ersichtlich ist. Normale Verhältnisse herrschen erst wieder bei S 2. Es sei besonders darauf hingewiesen, daß traumatische Schädigungen des Rückenmarkes bei der Herausnahme ausgeschlossen werden können.

Die feingewebliche Untersuchung des Gehirns zeigt zahlreiche miliare Erweichungen als Folge einer Insolation.



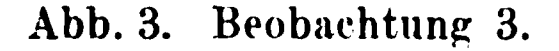


Abb. 3. Beobachtung 3.



Abb. 4. Beobachtung 4.



Abb. 5. Beobachtung 5.

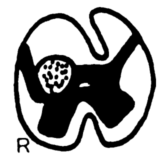


Abb. 6. Beobachtung 6.

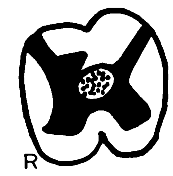


Abb. 7. Beobachtung 7.

Bei der Beobachtung 6 bildet den Hauptbefund am Zentralnervensystem ein Cysticercus hydatidosus der Hirnbasis. Das Rückenmark zeigt von D 4 bis 7 eine stiftförmige Gliose der weißen Substanz, der das verzerrte Hinterhorn anliegt (Abb. 6), von D 7 bis D 9 eine Verdoppelung des Zentralkanals, die in das linke Vorderhorn verlagert und von Ependym ausgekleidet sind.

Auch die Beobachtung 7, deren Hauptbefund in einer chronischen Meningitis besteht, zeigte von L 1 bis L 3, an Stelle der ventralen Hinterstrangbündel einen scharf abgesetzten Bezirk markhaltiger Nervenfasern, umschlossen von den beiden Seitenhörnern. Die stiftförmige Gliose (Abb. 7) hat den gleichen Charakter wie die der Fälle 5 und 6.

Beobachtung 8:

In der Gruppe c lassen sich alle die Fälle zusammenfassen, bei denen die verschiedensten organischen Erkrankungen des Rückenmarkes, jeweils nach ihrer Lokalisation, vegetativ-nervöse Korrelationsstörungen hervorrufen können. Wir verzichten im einzelnen auf die Schilderung der von uns in den letzten Jahren häufig gemachten Beobachtungen von Polyradikulitiden, Meningealkarzinosen, Meningoenzephalitiden und traumatischen Schädigungen des Rückenmarkes, bei denen klinisch neben Sensibilitätsstörungen mehrfach Blasen- und Mastdarmlähmungen und ein paralytischer Ileus beobachtet worden sind. Lediglich die Beobachtung einer Meningealkarzinose nach Bronchialkarzinom sei wegen einer isolierten Harnblasenlähmung erwähnt (Tabelle 3).

Tabelle 3.

Beobachtung	Rückenmarkbefund	Klinisches Bild
8 (53 Jahre)	L III – S III Meningeal-karzinose	Metastat. Bronchialkarzinom, Harnblasenlähmung

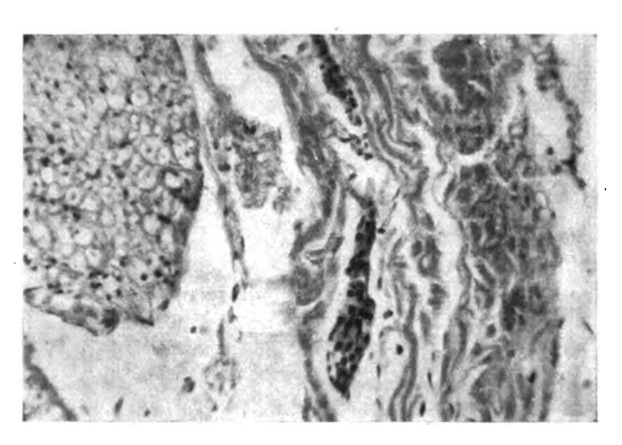


Abb. 8. Karzinose innerhalb der Hinterwurzel-Nervenscheiden in Höhe von L IV.

a) Zur Morphogenese der Rückenmarkmißbildungen.

Unsere Anschauung über die Embryogenese der Rückenmarkmißbildung haben wir in unserer ersten Mitteilung dargelegt. An dieser Stelle soll daher nur ergänzend auf die interessanten anatomischen Befunde eingegangen werden.

Wir haben in unserer ersten Mitteilung die Anschauung vertreten, daß die Entstehung der intramedullären Diplomyelie unserer Beobachtung 1 frühestens in den 4. bis 5. Embryonalmonat zu verlegen sei und sich erst nach Ausbildung der Medulla entwickelt hat, also nach Schluß des Medullarrohres. Folgen wir der Theorie von Holmdahl und K. Peter, würde allerdings die Möglichkeit bestehen, daß sich ein Teil der vorliegenden Mißbildungen zu einem früheren Termin der Embryonalentwicklung herausgebildet hat. Holmdahl vertritt die Anschauung der primären und sekundären Körperentwicklung, der die indirekte und direkte von K. Peter entspricht; d. h. daß sich jeder Organismus zum Teil über den Umweg der Keimblattdifferenzierung, zum Teil aus einem formal indifferenten Blastem mit omnipotenten Zellen entwickeln soll. Die Grenze der verschiedenen Entwicklungsformen soll für die einzelnen Tierarten variieren und beim Menschen etwa in der Mitte des Rumpfes liegen. Holmdahl sieht in dem häufigen Vorkommen von Teratomen in der Lumbal-Sakral-Region einen Beweis für die Richtigkeit seiner Theorien und glaubt umgekehrt, das häufige Auftreten von Mißbildungen an dieser Stelle durch die zweifache Morphogenese erst befriedigend erklären zu können. Die Theorie Holmdahls wird von Politzer schärfstens abgelehnt, der das häufige Vorkommen von Mißbildungen in dieser Region „auf Stauchung von Medullargewebe und die konsekutive Verdünnung des das Neuralrohr deckenden Mesoderms zurückführt".

Die von uns vorgefundenen Fehlentwicklungen des Rückenmarks liegen entsprechend dem typischen Sitz der Teratome in der Mehrzahl im Bereich der unteren Körperhälfte. Erklären wir ihr Zustandekommen nach der Holmdahlschen Theorie der sekundären Körperentwicklung damit, daß das indifferente Blastem in seiner Gesamtheit in abweichende formale Bahnen gelenkt wurde, so müssen wir trotzdem eine induktive Wirkung annehmen, da die einzelnen Gewebsformationen histologisch normal entwickelt erscheinen.

Politzer hat bei serienmäßigen Untersuchungen menschlicher Embryonen in großer Zahl Polymelien im Schwanzmark nachgewiesen und erklärt diese Tatsache mit der eigenartigen Rudimentation des menschlichen Schwanzmarkes, die zu einer mengenmäßig weit größeren Diskoordination führen kann als bei anderen Organen. Bei Fortwirken des In-

duktionsgeschehens der normalen Entwicklung kann im Zuge dieser Rückbildung eine anatomisch regelrecht aufgebaute überschüssige Gewebsbildung entstehen, von der man annehmen muß, daß sie auch funktionell durchaus vollwertig sein oder — unter gegebenen Bedingungen — werden kann.

Gemeinsam mit unserer ersten Mitteilung erschien eine Arbeit von Griepentrog, der eine partielle Rückenmarkmißbildung beschreibt, die große Ähnlichkeit mit unseren Beobachtungen 2 und 3, der unvollständigen dorsoventralen und bilateralen Diplomyelie aufweist. Griepentrog reiht seine Beobachtung, wie auch Haas, allerdings nicht in die Gruppe der Diplomyelien bzw. Diastematomyelien ein und unterstellt neben embryogenetischen Fehlbildungen fragliche intrauterine Noxen als ursächlichen Faktor. Demnach könnten seiner Auffassung nach bei ihrem Zustandekommen exogene Faktoren eine Rolle spielen, wie sie Rübsaamen u. a. am unter Sauerstoffmangel bebrüteten Hühnerembryo festgestellt haben.

In dieser Verbindung verdienen zwei Beobachtungen aus dem Institut von Nicod, Lausanne, Erörterung, die einer Dissertation (Lavallaz) zugrunde liegen. Lavallaz beschreibt zwei Beobachtungen, eines 47 Jahre alten Potators und einer 66 Jahre alten Frau, deren Medullae ebenfalls partielle Diastematomyelien in Form dorsoventraler Dyplomyelien aufwiesen.

In Anlehnung an ältere Arbeiten von van Gieson, Kraus und Weil, Michejew, Pawlutschenko und Riedel unterscheidet Lavallaz zwischen echten und falschen Heterotopien der Medulla. Er vertritt die Anschauung, daß die Mehrzahl der sogenannten Heterotopien Erwachsener auf artefiziellen Beschädigungen des Rückenmarkes bei der Sektion beruhe und führt seine Beobachtungen ebenfalls auf postmortale Artefakte zurück. Mit van Gieson fordert er für die echten Mißbildungen des Rückenmarkes eine Kombination mit anderen Mißbildungen, insbesondere der „Rhachis“, degenerative, entzündliche Prozesse und den Nachweis der Mißbildungen innerhalb des gesamten Rückenmarkes. Er glaubt mit seinen, in Serien geschnittenen Beobachtungen belegen zu können, daß sich nach schon geringer Versetzung der einzelnen Schnittebenen das normale Bild der Medulla wiederherstelle. Wir sind dagegen der Auffassung, daß man durch schonende Herausnahme des in Situ in Formalin fixierten Rückenmarkes von vornherein Artefakte vermeiden kann. Man müßte sonst derartige sogenannte falsche Mißbildungen an den wohl in jedem größeren Institut im Laufe eines Jahres in großer Zahl entfernten Medullae viel häufiger zu Gesicht bekommen. Wir haben weder an den 50 zum Vergleich beliebig entfernten Medullae, noch an den hunderten im Laufe der letzten Jahre an unserem Institut untersuchten Medullae gleichartige oder ähnliche sogenannte falsche Heterotopien als Artefakte gesehen.

In unseren vorliegenden Fällen läßt sich diese Möglichkeit durch die topographische Lage weißer und grauer Substanz der intramedullären, dorsoventralen und bilateralen Diplomyelien mit Sicherheit ausschalten.

Schließlich kommen partielle Heterotopien in allen Organen des Organismus vor und können ebenso in der Medulla partiell auftreten. Die embryogenetischen Untersuchungen von Holmdahl, Politzer u. a. und der Nachweis omnipotenter embryonaler Zellen im Sakralmark des Menschen durch Bailey und Cushing beweisen die Möglichkeit partieller Fehlsteuerungen innerhalb einer äußerlich wohlgebildeten Medulla auch ohne Kombination mit einer Rhachischisis.

B. Klinischer Teil[1]).

Ehe wir auf die Zusammenhänge zwischen Rückenmarkmißbildungen und klinischem Bild eingehen, bedürfen die klinischen Verlaufformen einer kurzen Schilderung. Da die Morphologie der Beobachtungen schon im ersten Teil dargestellt wurde, beschränken wir uns nur auf eine stichwortartige Erwähnung der Sektionsbefunde. Die Besprechung der

1) Herrn Professor Herlyn, Göttingen, Herrn Professor Tischendorf und den Chefärzten Herrn Dr. Zorn, Herrn Dr. Knepper und Herrn Dr. Rinne, Hannover, bin ich für die freundliche Überlassung der klinischen Unterlagen zu Dank verpflichtet.



funktionellen Zusammenhänge zwischen anatomischem Befund und klinischem Bild erfordert eine gemeinsame Betrachtung der Beobachtungen 1, 2, 3 und 8.

Die Annahme eines fraglichen Zusammenhanges zwischen Mißbildung des Rückenmarkes und organischer Erkrankung des Zentralnervensystems der Beobachtungen 4—7 würde auf spekulative Betrachtungen hinauslaufen. Wir haben diese Fälle deshalb ausschließlich wegen der morphologischen Bedeutung der Mißbildungen erwähnt. Unsere Kenntnisse über die Physiologie der vegetativen Impulse des Gehirns sind heute noch zu gering, als daß die erhobenen Befunde als pathogenetische Faktoren organischer Hirnerkrankungen angesprochen werden könnten. Ob die Mißbildungen in diesen Fällen auslösender Faktor vegetativ nervöser Korrelationsstörungen gewesen sind und über Funktionsanomalien im Sympathikus funktionelle Kreislaufstörungen der Hirnstrombahn hervorgerufen haben können, sei dahingestellt. Die Beobachtungen 1, 2, 3 und 8 zeichnen sich dagegen dadurch aus, daß die klinisch festgestellten vegetativ nervösen Funktionsanomalien pathologisch veränderten Segmenten im Rückenmark entsprechen.

Tabelle 4.

Nr.	Klinischer Befund	Anatomischer RM.-Befund	Ursache der Funktionsanomalie
1	Rez. Cystitis Schrumpfblase	Intramedulläre Diplomyelie L II – S IV	Bakt. Harnblaseninfektion?
2	Beckenbodenatonie Paralytischer Ileus	Dorsoventrale Diplomyelie L II – Filum terminale	?
3	Lues II, Ileus	Meningoencephalitis luica Bilaterale Diplomyelie L I – S III	Meningoencephal. luica
8	Bronchialkarzinom Harnblasenatonie	Meningealkarzinose L III – S III	Meningealkarzinose (Nervenwurzeldegeneration)

Beobachtung 1 (männlich, 43 Jahre, Schlosser). FA.: o. B. EA.: Die üblichen Kinderkrankheiten, sonst immer gesund und leistungsfähig. Mit 23 Jahren Beginn einer leichten Cystitis, die zu ständigen Rezidiven neigte und zunächst auf Behandlung gut ansprach. Im 26. Lebensjahr Go. Danach ständig Zunahme der Miktionsbeschwerden, starkes Brennen beim Wasserlassen, nachts wenigstens zweimal Miktion. Mit 29 Jahren Go.-Rezidiv. Nach kurzfristiger Besserung wieder Zunahme der Harnblasenbeschwerden. Eine im 32. Lebensjahr vorgenommene neurologische Untersuchung ergab bis auf eine allgemeine vegetative Übererregbarkeit keinen objektiven Befund. Mit 35 Jahren unerträgliche Harnblasentenesmen, vierwöchige Behandlung in Universitätsklinik. Wegen Verdachtes auf Tbc angestellte Tierversuche verliefen negativ. Zystoskopisch: schwere ulzerierende Cystitis. Keine Besserung auf konservative Behandlung. 2 Jahre lang, bis zum 37. Lebensjahr, Dauerkatheter. Mit 39 Jahren Ausbildung einer schweren Schrumpfharnblase, mit einer Kapazität von 50 ccm, in Sakralanästhesie etwa 150 ccm. Bei der bakteriologischen Untersuchung wurden Bakt. Proteus und Pyoceaneus gezüchtet. Nach weiteren 6 Monaten Schrumpfung der Harnblase zu walnußgroßem Gebilde.

Im 40. Lebensjahr, 16 Jahre nach Beginn des Harnblasenleidens, entschloß man sich, in über mehrere Jahre verteilten Sitzungen, zu folgender Operation (Prof. Herlyn). Mobilisierung beider Ureteren, Leitung des rechten unter der Aorta auf die linke Körperhälfte, Schaffung eines künstlichen Urinals in der linken Hüfte nach Einpflanzung beider Ureteren in eine künstliche Harnblase und Bildung eines plastischen, penisartigen Gebildes. Die Abdichtung des Urinals gelang bis zuletzt nicht. Im 43. Jahr Klinikeinlieferung im urämischen Koma, aus dem der Patient zunächst herausgebracht werden konnte. Normale Blutdruckwerte. Plötzlicher Exitus infolge Lungenembolie beim ersten Aufstehen.

Obduktion (Nr. 598/51, Obd.: Löblich). Starke Verzerrung der Schmetterlingsfigur. Starke atrophische Harnblase mit glatter Schleimhaut und reizlosen Ureterenstümpfen (li. 6 cm, re. 3 cm Länge). Operative Verlagerung des rechten Ureters hinter der Aorta in einen Hautpürzel der linken Lende mit blasenartiger Lichtung, Einpflanzung des linken Ureters in 6 cm Entfernung.

Doppelseitige Pyonephrose mit Ausgußstein des Nierenbeckens links und Verschlußstein des rechten Ureters etwa in Höhe der Aorta. Starke Erweiterung beider Ureteren. Durch Leberunterfläche gedeckter paranephritischer Abszeß rechts. Septische Milzschwellung, 200 g. Trübung von Herzmuskel und Leber. Thrombose der linken Vena fem. Massive Lungenembolie. Lungenödem und -emphysen. Strangförmige Pleuraverwachsungen der rechten Lunge an der Basis. Verwachsungen zwischen Coecum und Bauchwand. Kallöse Narbe des Hinterhauptbeines mit 2 mm großer Öffnung im Zentrum. Narbenverwachsungen mit der Dura. Rindennarben des rechten Hinterhauptlappens. Zahlreiche flächenhafte Hautnarben. Intramedulläre Diplomyelie.

Beobachtung 2 (männlich, 76 Jahre, Rentner). FA.: o. B. EA.: Angeblich immer gesund, seit einem Jahr stark dyspnoisch, Patient leidet schon jahrelang an einem Prolapsus recti. Seit 8 Tagen starke Schmerzen im Mittelbauch, vor 5 Tagen Stuhlerbrechen. Miktion nur tropfenweise.

Befund: Starke Dyspnoe, Zyanose der Wangen, Nase und Lippen, klingende Rg's in beiden Unterfeldern. Diffuse Druckschmerzhaftigkeit im Abdomen. Kindskopfgroßer Prolapsus recti. Chirurgischerseits wurde die Diagnose eines verschleppten Ileus bestätigt, die Operation aber abgelehnt. Kurze Zeit nach der Einlieferung Exitus.

Obduktion (Nr. 160/53, Obd.: Mehmel). Kollabiertes hämorrhagisch infarziertes Rektum. Atonie des Dünndarmes mit festhaftenden Fibrinbelägen der Serosa. Perikardverwachsungen, braune Atrophie des Herzens. Senile Sklerose der Aorta. Starke Kyphose der Brustwirbelsäule. Trübung von Leber und Nieren. Weiche, 160 g schwere Milz. Hypostase der Lungen. Dorsoventrale Diplomyelie.

Beobachtung 3 (weiblich, 21 Jahre, Hausangestellte). FA.: nicht zu ermitteln. EA.: mit 18 Jahren erstmals luische Infektion, längere Krankenhausbehandlung wegen Lues II. Nach einem Jahr Salvarsandermatitis, die 5 Monate währte. Nach weiteren 2 Jahren erneute Luesinfektion und Zwangseinlieferung in eine Hautklinik, ebenfalls mit einer Lues II. Im Gesicht, am Nabel und den Inguinalbeugen intertriginöses seborrhoisches Ekzem. 14 Tage nach Einlieferung plötzlich auftretendes unstillbares Erbrechen. Nach weiteren 6 Tagen erstmals Miserere und Fehlen von Darmgeräuschen. Überweisung in eine chirurgische Klinik. Dort Laparotomie wegen Verdachtes auf Ileus, der sich nicht bestätigte. Es fand sich lediglich eine schwere Darmatonie ohne erkennbare Ursache. Exitus in tabula.

Obduktion (Nr. 443/53, Obd.: Löblich): Teilweise verschorfte Papeln in der Umgebung des Nabels. Ältere Scheidennarbe an der Innenseite der rechten großen Labie. Zustand nach frischer Laparotomie. Atonie und schwappende Fülle von Magen und Darm. Trübung der Nieren mit Rindenverbreiterung.

Akute Dilatation des rechten Herzens. Lungenödem und -emphysem. 230 g schwere Resorptionsmilz. Hirnödem und Hyperämie.

Die mikroskopischen Untersuchungen der Nieren zeigen das Bild der toxischen Nephrose mit Untergang der Epithelien der Tubuli contorti I und II. Bilaterale Diplomyelie.

Beobachtung 8 (männlich, 53 Jahre, Lehrer). FA.: o. B. EA.: Immer gesund gewesen, ein Jahr vor dem Tode beginnender Verfall. Klinikeinlieferung mit allgemeiner Karzinose. Der Verdacht auf ein Nierenkarzinom (hypernephroide Form) bestätigte sich nicht, Primärtumor blieb unbekannt. 14 Tage vor dem Tode Auftreten einer schweren Harnblasenatonie, ständige Katheterisierung.

Obduktion (Nr. 735/52, Obd.: Mehmel). Flaches Karzinom der Carina und der Schleimhaut des rechten Operlappenbronchus, mikroskopisch: Carcinoma solidum. Einwachsen in den Lungenoberlappen rechts. Rechtsseitiger Pleuraerguß. Ausgedehnte Pleurakarzinose rechts, geringe links. Multiple Lebermetastasen, Nebennierenmetastasen, Knochenmetastasen der Wirbelsäule, des rechten Ellenbogens und rechten Schulterblattes. Meningealkarzinose im Bereich des Lendenmarkes. Atonie der Harnblase. Hämorrhagische Ulzeration der Schleimhaut. Linksseitige Pyelitis. Operationsnarbe der linken Flanke.

II. Die funktionelle Bedeutung der Rückenmarkbefunde und Literaturübersicht.

Die funktionellen Beziehungen zwischen der intramedullären Diplomyelie des Patienten 1 und der Harnblasenschrumpfung, der Meningealkarzinose des Patienten 8 und der Atonie der Harnblase sind wesentlich schwieriger zu deuten als die zwischen Heterotopie des Rückenmarkes und Darmatonie (Beobachtung 2 und 3). Die Innervation der Harnblase beruht nämlich nicht auf einem einfachen Antagonismus, sondern auf wesentlich komplizierteren Funktionsabläufen, über die bis heute noch keine einheitliche Auffassung herrscht.

Die sympathischen Fasern der Harnblaseninnervation entspringen von L 2 bis 5 und verlaufen als Nervi mesenterici zum Ganglion mesentericum inferius. Ein Teil der Fasern endet hier, ein Teil zieht als Nervus hypogastricus zum Plexus hypogastricus weiter, nimmt hier Fasern des parasympathischen Nervus pelvicus auf und zieht als Nervi vesicales zum Plexus vesicalis, um sich dort aufzusplittern. Die parasympathischen Fasern für die Harnblase ziehen von S 2 bis 4, ohne den Grenzstrang zu durchlaufen, bis auf die zum Plexus hypogastricus abzweigenden Fasern direkt zur Harnblase, um sich ebenfalls um die Zellen des Plexus vesicalis aufzusplittern. Mit Ausnahme der rein sympathisch versorgten Trigonummuskulatur ist die Harnblase also sympathisch und parasympathisch versorgt. Auch das Rektum erhält seine Nervenfasern zum Teil aus dem Ganglion hypogastricum. Nach neueren Ergebnissen der pharmakologischen Forschung (Feldberg)

macht Dale den Vorschlag, parasympathisch und sympathisch durch cholin- und adrenergisch zu ersetzen.

Die sensiblen Nerven der Harnblase verlaufen zum größten Teil im Nervus pelvicus und treten durch die Hinterwurzeln in das Rückenmark ein, die motorischen durch die Vorderwurzeln aus der Medulla aus. Bezüglich ihrer Funktion vertritt Dennig die Anschauung, daß es Intensitätsunterschiede nach Schwere und Dauer nervös bedingter Harnblasenstörungen gäbe, prinzipiell aber keine Unterscheidung zwischen sensiblen und motorischen Störungen möglich sei.

Wenden wir die heute bekannten physiologischen Vorgänge der Harnblaseninnervation auf das Krankheitsbild unseres Patienten 1 an, so erscheint mir die Erklärung am nächstgelegenen, daß die intramedulläre Diplomyelie für einen Dauerreiz des Detrusors verantwortlich zu machen ist, der kräftige Kontraktionen der Harnblase auslöste, die durch den sympathischen Anteil (Nervus hypogastricus) nicht kompensiert werden konnten. Es ist denkbar, daß die Schaltstelle der sympathischen Fasern im Plexus hypogastricus zusätzlich durch parasympathische Dauerimpulse blockiert worden ist. Die Erklärung erscheint uns vor allem deshalb am wahrscheinlichsten, da wir keine degenerativen Prozesse an den Nervenfasern haben feststellen können.

Es ist bekannt, daß im Verlauf von Querschnittslähmungen infolge Traumas oder organischer Rückenmarkerkrankungen (z. B. Poliomyelitis) aufgetretene Harnblasen- und Darmlähmungen häufig nach kürzerer oder längerer Zeit rückbildungsfähig sind. Die Rückbildungsfähigkeit derartiger Funktionsanomalien wird darauf zurückgeführt, daß höher oder peripher gelegene Regulationsareale die Funktionsausfälle kompensieren können, was in unserer Beobachtung offensichtlich nicht der Fall war. Isolierte, zentral bedingte Harnblasentenesmen oder Harnblasenlähmungen, wie in unseren Beobachtungen 1 und 8, sind in der Literatur selten beschrieben worden.

Woltman, Kernohan, Adson und Craig und Cooper, Craig und Kernohan haben in neuerer Zeit über derartige Beobachtungen bei Tumoren des Lenden- und Sakralmarkes berichtet, die allerdings mit noch anderen Ausfallserscheinungen im Bereich der unteren Körperhälfte einhergingen.

Bei der Beobachtung 8 (Harnblasenlähmung) fanden wir in den Segmenten L 4 bis S 3 lokalisiert, eine die Dura durchdringende und in die Hinterwurzeln einbrechende Meningealkarzinose mit anatomisch feststellbaren degenerativen Veränderungen an den Nervenfasern. In dieser Beobachtung sehen wir das Gegenstück zu der ersten, und zwar nehmen wir an, daß hier durch Lähmung parasympathischer Fasern eine Atonie der Harnblase hervorgerufen wurde. Es läßt sich dabei am anatomischen Präparat allein allerdings nicht entscheiden, ob eine isolierte Schädigung motorischer, sensibler oder eine gemeinsame beider Komponenten bestanden hat. Daß der Patient trotz maximaler Harnblasenfüllung nicht unter Harndrang litt, läßt zumindest auf eine Schädigung der im Pelvicus verlaufenden sensiblen Fasern schließen. Die Beobachtung verdient außerdem besonderes Interesse, weil nach Sorgo über Ausfallserscheinungen vegetativer Funktionen bei Schädigung der hinteren Wurzeln nichts sicheres bekannt ist, in unserem Fall die Hinterwurzeln jedoch in Mitleidenschaft gezogen waren.

Entspräche die erste Beobachtung also einer isolierten Pelvicusreizung, so würde bei der Beobachtung 8 eine isolierte Pelvicusschädigung bestanden haben.

Beide Beobachtungen ahmen durch die Lokalisation des anatomischen Befundes im Tierversuch durchgeführte Reizungen bzw. Ausschaltungen der die Harnblase versorgenden Nerven nach, wie sie zur Erforschung der Harnblasenphysiologie von zahlreichen Autoren beschrieben worden sind (s. bei Langley, Nawrocki, Scabitschewsky, Budge, Sherrington, Nußbaum, Stewarth, Elliot, Dennig, Barrington u. a.

Ruhland beschreibt fünf Beobachtungen von Harnblasenatonien nach Hirntumor, zerebraler Tuberkulose, Harnblasentumor und Verwachsungen im Bereich des sympathischen Grenzstranges, bei denen er von ihm als Ursache der Lähmung angesprochenes anatomisches Substrat degenerative Veränderungen am nervösen Terminalretikulum der Harnblasenwand nachgewiesen hat. Er weist bei seiner Untersuchung besonders darauf hin, daß unsere Kenntnisse über das eigentliche Wesen der Harnblasenatonie noch sehr mangelhaft

sind, derartige Funktionsanomalien aber in vielen Fällen auf dem Boden pathologischer Reizzustände im systematischen System beruhen.

Lang hat eine unserer Beobachtung 8 ähnliche klinische Beobachtung beschrieben, bei der durch eine Schrapnellverletzung des Wirbelkanals, dorsal vom 2. Sakralwirbel eine einseitige Pelvicusschädigung mit halbseitiger Detrusorlähmung entstanden war. Nach anfänglicher totaler Blasenlähmung stellte sich die Funktion bald wieder ein und erst Jahre später wurde eine chronische Cystitis und röntgenologisch die halbseitige Detrusorlähmung entdeckt. Der Entleerungsmechanismus funktionierte bei dem Patienten zwar, nur setzte der Harndrang erst sehr spät ein, wobei, wie Lang unterstellt, wahrscheinlich im Nervus hypogastricus verlaufende sensible Fasern mitwirkten, die im allgemeinen nur bei übervoller Harnblase gereizt werden sollen. Demnach können auch nach einseitiger Schädigung der spinalen Regulationsareale bleibende einseitige Funktionsschwächen der Harnblase restieren, obwohl nach den Feststellungen Dennigs jede Rückenmarkhälfte beide Harnblasenhälften versorgen soll. Bei eigenen Untersuchungen über das Atem- und Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata haben wir analog zu Dennig festgestellt, daß bei Ausfall der einen Hälfte des doppelseitig angelegten Zentrums die andere den Ausfall kompensieren kann.

Gagel verlegt nach experimentellen Untersuchungen, und zwar auf Grund des positiven Ausfalls der retrograden Reaktionen nach Durchschneidung der Nervi pelvici die primären sakralen Rückenmarkzentren in die Intermediärzellen des 2. bis 5. Sakralsegments. Er berichtet von einer dem Experiment gleichkommenden klinischen Beobachtung eines Mannes mit ausgesprochener Detrusorlähmung, die histologisch beginnende Degenerationserscheinungen (primäre Reizung) an den Zellen des Nucleus intermediolateralis inferior S 2 bis S 4 zeigte.

In unserer Beobachtung 2 (Atonie des Beckenbodens) lagen eine blutige Infarzierung und Kollaps des Rektums und eine Dünndarmatonie vor, für die wir die im Lenden- und Sakralmark nachgewiesene dorsoventrale Diplomyelie verantwortlich machen. Wir nehmen an, daß es in diesem Fall zu einem Überwiegen sympathischer Impulse und damit zur Darmlähmung gekommen ist. Ob die für den Rektumprolaps verantwortlich zu machende Atonie des Beckenbodens nun auf Reizung oder funktioneller Schädigung aus dem Lendenmark durch das Ganglion mesentericum caudale verlaufender Fasern oder auf Funktionsanomalien des aus dem Sakralmark entspringenden Nervus pelvicus beruht, hat sich anatomisch nicht feststellen lassen. Wir haben nirgends degenerative Veränderungen an den von uns untersuchten Nerven und im Rückenmark selbst getroffen, sondern sind nur auf vermehrte Substanz gestoßen. Deshalb sind wir eher geneigt, die Ursache der Veränderung in chronischen Funktionsanomalien nach Art von Dauerreizen zu suchen.

Die Beobachtung 3 (Meningoencephalitis syphilitica und paralytischer Ileus) nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als wir in diesem Fall neben der von L 5 bis S 3 hinabreichenden Mißbildung nach Art einer unvollständigen bilateralen Diplomyelie histologisch eine Meningomyeloencephalitis syphilitica haben nachweisen können. Den Einfluß beider Befunde auf die Darmatonie prozentual gegeneinander abzuwägen, läßt sich am histologischen Präparat nicht durchführen. Es ist aber bemerkenswert, daß die Heterotopie im Lenden- und Sakralmark, also den vegetativen Regulationsarealen für Dünn- und Dickdarm gelegen war. Wir vermuten, daß auch hier, ähnlich der Beobachtung 2 (bezüglich der Atonie des Dünndarms), ein Überwiegen sympathischer über parasympathische Impulse vorgelegen hat.

Nach Gagel können akute Rückenmarkdurchtrennungen im oberen Brustmark ebenfalls einen schweren atonischen Ileus zur Folge haben, der sich oft aber wieder zurückbildet. Gagel betont dabei, daß die umgekehrte Störung, nämlich die Neigung zu auffallender Peristaltik und Spasmen ganz zurücktritt, obwohl man sie entsprechend der von den spinalen Zentren ausgehenden Hemmung eher erwarten sollte. Auch bei diesem Wirkungsmechanismus sind die funktionellen Vorgänge in ihren Einzelheiten noch ebensowenig klar wie die, die nach spinaler Querschnittsunterbrechung zur spastischen und schlaffen motorischen Lähmung führen.

III. Pathogenetische und epikritische Besprechung.

Die Kenntnis der klinischen Symptomatologie bei pathologischen Veränderungen im zentralen und peripheren vegetativen Nervensystem ist in den letzten Jahrzehnten stark gefördert worden. Stöhr jr., Boeke und Sunder-Plassmann haben den Nachweis eines nervösen Terminalretikulums der Peripherie geliefert und damit der Ansicht Rickers von der Ubiquität des Nervensystems die anatomische Grundlage geliefert. Gleichzeitig mit Stöhr gelang es übrigens Nordmann, am Kaninchenmesenterium Kapillarnerven färberisch darzustellen. Neben dem anatomischen Nachweis des nervösen Terminalretikulums durch Silberimprägnation sind aus der Stöhrschen Schule zahlreiche Arbeiten über pathologische Befunde am nervösen Terminalreticulum bei den verschiedensten Erkrankungen erschienen. Diese Befunde werden von anderer Seite stark angezweifelt und für Kunstprodukte der Färbetechnik gehalten. Auf die Diskussion der Streitfragen soll im Rahmen dieser Mitteilung verzichtet werden, da wir uns allein auf die histologische Untersuchung zentraler Abschnitte des Nervensystems beschränkt haben.

Aus den bisher vorliegenden Untersuchungen geht jedenfalls hervor, daß das anatomische Substrat für eine vegetativ-nervöse Dysregulation von der Peripherie bis zum Zentrum an jeder beliebigen Stelle der Nervenbahn liegen kann und gegebenenfalls auch nachzuweisen ist. Bei dem Sitz pathologischer Veränderungen im zentralen vegetativen Nervensystem sind die Nachweismöglichkeiten wesentlich eher als in der Peripherie gegeben, da es sich hier gewöhnlich um grobe Befunde in Form von Tumoren, Verletzungen oder entzündlichen Veränderungen handelt, die klinisch in bestimmten segmentären, vegetativ-nervösen Störungen ihren Niederschlag finden und aus ihnen diagnostiziert werden können.

Kalbfleisch hat versucht, die pathologisch-anatomischen Grundlagen für die klinischen Befunde und Vorstellungen durch die Herausstellung einer Segmentpathologie zu schaffen. Aber trotz aller bisher von physiologisch-experimenteller (Speransky, Bykow u. a.), klinischer und pathologisch-anatomischer Seite geleisteter Arbeit sind wir noch weit davon entfernt, in allen Fällen vegetativ nervöser Dysregulation ihren anatomischen Nachweis führen zu können.

Wenn der pathologisch-anatomische Befund am Zentralnervensystem erst zufällig bei der Sektion entdeckt wird, wie es in unseren Beobachtungen der Fall war, kann man retrograd eventuell abgelaufene Funktionsanomalien meist nicht mehr nachweisen. In allen unseren Beobachtungen sind, außer Patient 1, die Kranken nicht eingehend neurologisch untersucht worden oder waren bis zu ihrer tödlichen Erkrankung nicht in ärztlicher Behandlung. Das erschwert naturgemäß die Deutung der pathologisch-anatomischen Befunde.

Die Besprechung der Pathogenese führt uns zu der heute viel diskutierten Frage nach der primären oder sekundären Bedeutung verschiedener Schädlichkeiten für die Änderungen des Funktionsablaufes im peripheren und zentralen vegetativen Nervensystem. Sturm faßt diese Fragen zum „neuralpathologischen Problem“ zusammen, was besagt, daß jeder periphere Krankheitsvorgang aus zerebralen, spinalen und peripheren Reizen heraus entstehen kann. Er betont aber gleichzeitig, daß man eine, von einem beliebigen Fokus in Gang gesetzte Reaktionskette nicht zu eindeutig nerval sehen darf, sondern auch hormonale, humorale und neurovaskuläre Faktoren dabei eine maßgebliche Rolle spielen können. Diese vielfach durch klinische Beobachtungen erhärtete Theorie unserem Fall 1 zugrunde gelegt, würde bedeuten, daß die bei dem Patienten zunächst funktionell ruhende Rückenmarkmißbildung durch das Auftreten der ersten Cystitis und die nachfolgende Gonorrhöe Ursache einer Fehlinnervation der medullären Regulationsareale für die Harnblasenfunktion wurde. Durch diese neurogene, von höheren Zentren aus nicht zu kompensierende Fehlinnervation wurde die Cystitis weiter unterhalten und führte schließlich zu einer schweren Schrumpfharnblase.

Auch in der Beobachtung 8 ist die neurogene Entstehung der Harnblasenatonie, primär ausgelöst durch eine Meningealkarzinose, offensichtlich. Die Frage nach der Rolle segmentaler Rückenmarkreize bzw. Wirbelsäulenschäden für die Entstehung von Vis-

zeralerkrankungen erhält durch unsere Beobachtungen 2 und 3 eine weitere Stütze. In beiden Fällen haben segmentär lokalisierte Mißbildungen wahrscheinlich die tödliche Darmatonie hervorgerufen, wobei in dem Fall der luischen Meningomyeloenzephalitis in der Infektion die äußere Schädlichkeit zu suchen ist, die die vegetativ nervösen Korrelationsstörungen in den segmentären medullären Zentren in Gang gebracht hat. Auch hier hat es, wie im ersten Fall, einer auslösenden Ursache bedurft, um die zunächst ruhende Mißbildung funktionell aktiv werden zu lassen. Bei dem Patienten mit der jahrelang bestandenen Atonie des Beckenbodens läßt sich die auslösende Ursache nicht mehr sicher ermitteln, wahrscheinlich haben hier aber peripher-zentrale Wechselwirkungen zum Rektumprolaps und schließlich zum Ileus geführt.

Nordmann hat in interessanten Untersuchungen über das Zustandekommen von Jackson-Anfällen bei Hirntraumatikern die Feststellung machen können, daß als auslösende Ursache dem Anfall gewöhnlich die verschiedensten Infekte vorausgehen können. Auch hier handelt es sich also um die funktionelle Aktivierung eines pathologisch-anatomisch feststellbaren Schadens des Zentralnervensystems.

Diese Befunde reihen sich den in der Literatur beschriebenen Fällen von Angina pectoris, Magenulzera und anderen viszeralen Erkrankungen an (Sturm, Wepler, Gagel und Reiner, Laruelle et Reumont), für die anatomische Befunde am Rückenmark selbst bzw. am Grenzstrang verantwortlich gemacht werden konnten.

Wir sind daher der Auffassung, daß wir die von uns in den Beobachtungen 1, 2, 3 und 8 festgestellten klinischen Befunde in Form von Schrumpfung und Atonie der Harnblase, Lähmung des Beckenbodens und Darmatonie als primär neurogene Erkrankungen auffassen können. Wahrscheinlich haben in diesen Beobachtungen die festgestellten Rückenmarkbefunde „die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems" gestört, über deren Physiologie unsere Kenntnisse, besonders durch die grundlegenden Arbeiten von W. R. Heß, weiter reichen als über ihre pathologischen Reaktionen.

Neurogene Krankheitsabläufe als sogenannte neurotische oder neurotrophische Entzündungen gehören in der Ophthalmologie zu einem festen Begriff. Marchesani bezeichnet damit die Entzündungsformen des Auges, bei denen nachgewiesene Veränderungen am Nervensystem kausal bewertet werden können. Als Grundformen der neurogenen Entzündung stellt er das Krankheitsbild der Cyklitis mit Heterochromie und Katarakt und die sogenannte sympathische Ophthalmie heraus. Nach der nervalen Entzündungstheorie vertritt er die Ansicht, daß der jeweilige Reizfaktor von sich aus nicht obligat pathogen zu sein braucht, sondern nur unter besonderen Bedingungen eine solche Wirkung entfaltet. Das soll in den Fällen stattfinden, in denen das Nervensystem in bestimmter Weise in Erregung gesetzt wird oder in denen der Reizfaktor an einem Nervensystem angreift, das sich bereits aus anderer Ursache in einem erhöhten Erregungszustand befindet.

Wir betrachten bei unseren Beobachtungen die nachgewiesenen Rückenmarkmißbildungen als einen Locus minoris resistentiae, der auf verschiedene peripher oder zentral angreifende Reize mit funktionellen Fehlregulationen geantwortet hat. An welcher Stelle der Reiz von Fall zu Fall angreift, scheint von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Unsere Beobachtungen lassen es angezeigt erscheinen, auf die eingangs erwähnten Begriffe nerval und neurogen nochmals einzugehen. Ricker hat immer betont, daß bei jedem Krankheitsgeschehen das Nervensystem vom Reiz in Erregung versetzt wird und über eine Kreislaufänderung im Erfolgsorgan, also dem innervierten, die pathologischen Veränderungen bewirkt. Diese, bei jedem Krankheitsgeschehen in Gang gesetzten Funktionsanomalien sollen am Anfang einer Kette von Reaktionsabläufen stehen, die neben der Kreislaufänderung sicherlich auch humorale und zelluläre Vorgänge in bestimmter Gesetzmäßigkeit beeinflussen. Zwar sind bei allen pathologischen Vorgängen jeweils nervale Vorgänge beteiligt, sie machen aber noch nicht allein ihr Wesen aus.

Wenn wir in den vorliegenden Fällen von neurogenen Krankheitsabläufen sprechen, so sind damit die Formen gemeint, denen im Bereich des zentralen oder peripheren Nervensystems eine nachgewiesene Veränderung zugrunde liegt, die für die resultierende Organveränderung unter Umständen als kausale Ursache verantwortlich zu machen ist. Natürlich

spielen dabei auch neurovaskuläre, humorale und zelluläre Vorgänge eine wesentliche Rolle, nur besteht hier die Möglichkeit, im Nervensystem ein anatomisches Substrat nachzuweisen.

Als ein weiteres „neurogenes Krankheitsbild" im Bereich des peripheren vegetativen Nervensystems wird heute die Appendicitis neuromatosa bezeichnet, deren anatomisches Substrat eine neuromartige Wucherung des Terminalretikulums im Wurmfortsatz bildet, die Röper in einer neueren Arbeit mit guten Abbildungen belegt hat. Hier ergibt sich allerdings die Frage nach der primären oder sekundären Bedeutung der Wucherungsprozesse für das gewöhnlich auf einer chronischen Infektion beruhende entzündliche Geschehen. Im Vergleich zu den anatomischen Befunden der Appendicitis neuromatosa und auch den von Ruhland beschriebenen Veränderungen am Terminalretikulum der Harnblasenwand, handelt es sich bei unseren Beobachtungen bis auf die in den Beobachtungen 3 und 8 festgestellten degenerativen Prozesse im Rückenmark allein um präformierte strukturelle Fehlbildungen, denen wir, ausgelöst durch einen bestimmten Reizfaktor, funktionelle Dysregulationen unterstellen.

Bezüglich der Therapie eröffnen sich, entsprechend der in zahlreichen Veröffentlichungen mitgeteilten, auf funktionellen Dysregulationen beruhenden organischen Erkrankungen, neue Möglichkeiten neurochirurgischer Eingriffe an den Nervenwurzeln bzw. dem Sympathikus, über die es schon eine reiche Literatur gibt (s. bei Foerster, Zülch, Sorgo, Gagel, Sunder-Plassmann u. a.). Auch die Erfolge der Novokaininjektionen beruhen wahrscheinlich auf ähnlichen Wirkungsmechanismen. Ruhland berichtet bei der Schilderung seiner Beobachtungen über einen guten chirurgischen Erfolg durch einen Eingriff am Grenzstrang einer 30jährigen Patientin mit postoperativer Megacystis. Vielleicht hätte dem Patienten unserer Beobachtung 1 eine Ausschaltung des sympathischen und parasympathischen Anteils der Harnblasennerven mehr helfen können, als der große chirurgische Eingriff mit Schaffung einer künstlichen Harnblase. Bei den Patienten 2 und 3, die letztlich an ihrer Darmatonie gestorben sind, hätte vielleicht ein Eingriff am vegetativen Nervensystem bzw. den Nervenwurzeln ebenfalls erfolgversprechend sein können.

Für das Arbeitsgebiet des pathologischen Anatomen lehren die Beobachtungen, daß uns die regelmäßige Sektion des Rückenmarkes und die Untersuchung der Anteile des vegetativen Nervensystems die Möglichkeiten in die Hand geben können, zur Deutung unklarer vegetativ-nervöser Dysregulationen beizutragen und unser Wissen über sogenannte „neuralpathologische Krankheitsprozesse" durch den Nachweis ihres anatomischen Substrates zu erweitern.

Zusammenfassung.

Die unseren Untersuchungen zugrunde liegenden Mißbildungen des Rückenmarkes werden dem Formenkreis der Diastematomyelien bzw. Diplomyelien zugerechnet. Im Gegensatz zu Nicod vertreten wir die Auffassung, daß sie auf einer Diskoordination des menschlichen Rückenmarkes im Rahmen seiner eigenartigen Rudimentation beruhen und nicht auf postmortale traumatische Schädigungen bei der Herausnahme der Medulla entstanden sind.

Bei vier der Beobachtungen werden im klinischen Teil der Arbeit die Zusammenhänge zwischen den Mißbildungen und klinisch unklaren Korrelationsstörungen im vegetativen Nervensystem besprochen. Derartige Beobachtungen können den pathologischen Anatomen gegebenenfalls in die Lage versetzen, ein anatomisches Substrat für klinisch nicht zu klärende Dysfunktionen im vegetativen Nervensystem nachzuweisen und damit einen Beitrag zur Erklärung sogenannter neuralpathologischer Krankheitsprozesse zu liefern.

Literatur.

Adler, Handb. der normalen u. path. Physiologie, **IV** (1929). — **Campbell, J. B.,** Amer. J. Surg. **75**, 231 (1948). — **Cooper, S. J., Mck. Craig, W.,** and **Kernohan, James W.,** Surg. etc. **92**, 183 (1950). — **Dennig,** Die Innervation der Harnblase. Verlag Julius Springer, Berlin 1926. — **Döring, A.,** Dtsch. Ztschr. Nervenheilkd. **158**, 5 (1948), **1** (1950) u. Ärztl. Wschr. 4. Jahrg. **1/2** (1949). — **Gagel,** Verh. I. Neurochirurg. Tagg. 2.—4. Sept. 1948. Verlag Julius Springer, Berlin 1948. — **Herren, R. Y.,** and **Edwards, J. E.,** Arch. Path. **30** (1940). — **Hess, R.,** Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich **95** (1950). — **Holmdahl, D. E.,** Roux' Arch. **1944, 1951,** Ref. Ber. allg. u. spez. Path.

10, 1/2 (1952); Acta Pathologica et Microbiol. Scand. Suppl. LIV, 1942 u. Vol. XIX, 4, 1942. — **Lang, H.,** Chirurg., 17./18. Jahrg. (1947). — **Lichtenauer, E.,** Klin. Wschr. 15/16 (1948). — **Liechtenstein,** Arch. Neur. and Psych., Chicago, **44** (1940). — **Laruelle** et **Reumont, M.,** Acta gastro-enterol. Belg. Suppl. 5—26 (1949). Ber. allg. u. spez. Pathol. **9,** 5/7, 1951. — **Landois-Rosemann,** Lehrb. der Physiologie des Menschen. 25. Aufl. (1944). — **Löblich, H. J.,** Virch. Arch. **318** (1950) u. Zbl. Path. **90,** 373 (1953). — **Marchesani, O.,** v. Graefes Arch. f. Ophthalm. **148,** 3/4 (1949). — **Nordmann, M.,** Ztschr. f. ges. exp. Med. **48,** 1/2 (1925) u. Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforschg 9. Tagg. 1936. — **Politzer, G.,** Roux' Arch. f. Entwicklungsmechanik, **145** (1951). — **Rein, H.,** Physiologie des Menschen. 7. Aufl., 1943. — **Röper, C.,** Bruns' Beitr. **183,** 4 (1951). — **Ruhland,** Langenbecks Arch. u. Dtsch. Ztschr. Chir. **272** (1952). — **Sorgo,** Verh. I. Neurochirg. Tagg. 2.—4. Sept. 1948. Verlag Julius Springer, Berlin. — **Sturm, A.,** Jahrb. f. ärztl. Fortbdg. **III** (1953). — **Woltmann, H. W., Kernohan, J. W., Adson, A. W.,** and **Mck. Craig, W.,** A. Arch. of Neur. and Psychiatr. **65** (1951). — **Zülch,** Verh. I. Neurochirurg. Tagg. 2.—4. Sept. 1948. Verlag Julius Springer, Berlin 1948. — **Cuypers, I.,** u. **Volland, W.,** Ztschr. f. Kinderheilkd. **67,** 36 (1949).

(Aus dem Pathologischen und Bakteriologischen Institut der Hauptstadt Hannover. Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. Martin Nordmann.)

Über sogenannte Spontanrupturen scheinbar normaler Milzen unter Mitteilung eines eigenen Falles.

Von **Karl-Hans Lojewski.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

Spontanrupturen der Milz sind ein relativ gar nicht so seltenes Ereignis. Es sind bisher etwa 400 Fälle mitgeteilt worden, die zum ganz überwiegenden Teil bei pathologisch veränderten Milzen beobachtet wurden. Malaria, Schwangerschaft, Typhoid, Leukämie, Syphilis, Cirrhose, Tuberkulose, Hämophilie, Varizen, Typhus, Anämie, Eklampsie, Rekurrensfieber, Infarkt, Absceß, Aneurysma, Tumor, Torsion, Thrombophlebitis, Sepsis, Grippe, Intoxikation und Thrombose werden als disponierende Erkrankungen genannt. Auf diese ätiologisch und pathogenetisch hinreichend geklärten Fälle soll hier nicht eingegangen werden. Sehr umstritten ist dagegen die Frage, ob es in einer nicht krankhaft veränderten Milz ohne Einwirkung eines Traumas im üblichen Sinne zur Ruptur kommen kann und gegebenenfalls unter welchen Bedingungen. Lubarsch, Reuter, Lundell, Schachnowitz, Schlegel, Foucault, Patey, Ledderhose u. a. sprechen sich ablehnend aus, während Smith, Black, Metcalfe, Fletscher, Nixon, Schafir, Rankin, Bailey, Ask-Upmark u. a. die Möglichkeit bejahen. Der von uns untersuchte und weiter unten mitgeteilte Fall gab die Veranlassung zu einer kritischen Auseinandersetzung mit dieser Frage.

Bei Durchsicht der Weltliteratur fanden wir 36 Fälle, die als Spontanrupturen (bzw. sogenannte Spontanrupturen) einer normalen (bzw. scheinbar normalen) Milz mitgeteilt wurden.

Bevor wir diese Fälle einer kritischen Betrachtung unterwerfen, seien kurz die Kriterien genannt, die zur Diagnose einer Spontanruptur der normalen Milz vorausgesetzt werden müssen. Gefordert werden müssen für eine solche Diagnose, die ja nur per exclusionem zu stellen ist

1. Eine sorgfältige Anamnese bzw. Katanamnese, die ein Trauma mit größtmöglichster Sicherheit ausschließt. Neben der Gründlichkeit muß bei der Befragung andererseits auch Vorsicht walten, um dem Kausalitätsbedürfnis des Patienten keinen Vorschub zu leisten.
2. Eine makroskopische Beschreibung, die außer der Größe, dem Gewicht, der Form und der Konsistenz der Milz auch etwaige Adhärenzen und auch eventuelle krankhafte Veränderungen der Nachbarorgane beschreibt.
3. Die histologische Untersuchung der Milz.



Die von uns gefundenen und hier zu besprechenden Fälle wurden mitgeteilt von Abashidze, Ask-Upmark (zwei Fälle), Atkinson, Bailey, Brines, Black, Byford, Capecchi, Connors, Dahle, Dardinski, Dudgeon, Halliwell, Harvey, Kaspar, Lundell (zwei Fälle), McLachlin, Metcalfe und Fletcher (zwei Fälle), Müller, Nixon, Patey, Remynse, Rhame, Schomaker und Gates (zwei Fälle), Shorten, Sjöström, Skerrit, v. Soos, Susman, Underwood, Wohl und Young, Zuckermann und Jacobi. Das meiste Material stammt aus dem angelsächsischen Schrifttum.

Eine mikroskopische Untersuchung fehlt oder ist nicht mitgeteilt bei den Fällen von Ask-Upmark (Fall 1), Atkinson, Connors, Nixon und Skerrit. Hier fehlt also die wesentlichste der drei Voraussetzungen (s. oben) für die Diagnose einer Spontanruptur der normalen Milz. Sie müssen von vornherein ausgeschlossen werden.

Ein nachgewiesenes oder mindestens naheliegendes Trauma findet sich in der Anamnese der Fälle von Abashidze, Dahle, Metcalfe und Fletcher (zwei Fälle), Shorten sowie in einem der beiden Fälle von Schomaker und Gates, so daß es sich hier nicht um eine spontane Ruptur handeln dürfte. Vielmehr müssen unseres Erachtens diese Fälle den traumatischen zweizeitigen Milzrupturen (Brogsitter) zugerechnet werden.

Die kritische Wertung des Traumas in diesem Zusammenhang wird dadurch erschwert, daß es sich hier um einen Faktor handelt, der keine meßbare Größe darstellt. Indessen kann hier die absolute Größe ohnehin keine allzu bedeutende Rolle spielen. Entscheidend für die mögliche Wirksamkeit dürfte vielmehr die Relation zwischen der Größe bzw. Schwere des Traumas und dem jeweiligen Zustand der Milz sein, die ja hinsichtlich ihrer Blutfüllung auch unter physiologischen Bedingungen großen Schwankungen ausgesetzt ist und damit auch eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber einem Trauma besitzt. Es erscheint demnach berechtigt, auch kleineren Traumen Bedeutung bei scheinbar spontanen Rupturen der Milz einzuräumen.

Bei einer weiteren Gruppe von Fällen zeigte schon die makroskopische Untersuchung pathologische Veränderungen der Milz bzw. der großen Milzgefäße, so daß auch diese nicht als Spontanrupturen der normalen Milz gelten dürfen. So fand sich bei Lundell (1. Fall) ein Hämangiom, Infarkt bzw. Thrombose bei Remynse und Rhame, ein spodogener Milztumor bei Capecchi. Sjöström nahm ein hilusnahes arterielles Aneurysma an. Black und Halliwell fanden einen ungewöhnlich langen Milzstiel, so daß hier eine Torsion zur Ruptur geführt haben dürfte. Bei den Fällen von Harvey und Underwood sowie in dem 2. Fall von Lundell, ferner bei Zuckermann und Jacobi perisplenitische Adhäsionen, die nach Ledderhose u. a. eine Ruptur sehr begünstigen, bei Harvey sowie bei Zuckermann und Jacobi außerdem ein Milztumor. Auch hier findet sich also ein pathologisch-anatomisches Substrat im Sinne einer krankhaften Veränderung der Milzkapsel, die das Organ in gewissem Maße zur Ruptur disponiert. Über diese Fälle wird weiter unten noch unter einem weiteren Gesichtspunkt zu sprechen sein.

Es sind somit 22 Fälle genannt worden, bei denen aus verschiedenen oben angegebenen Gründen nicht von Spontanrupturen normaler Milzen gesprochen werden kann. Nunmehr sollen diejenigen Fälle besprochen werden, bei denen ein Trauma mit einiger Sicherheit ausgeschlossen werden konnte und bei denen eine krankhafte Veränderung der Milz nicht nachzuweisen war.

Bei Dardinski handelt es sich um einen 40jährigen Patienten mit einem primären Leberkarzinom. Milz normal groß, Gewicht 160 g. Keine Adhäsionen. Am unteren Pol 2 cm langer Kapselriß, dunkelrote Pulpa, etwas weicher als normal, Zeichnung etwas undeutlich. Stark gerunzelte Kapsel. Histologische Untersuchung: normale Milz.

Offensichtlich (stark gerunzelte Kapsel) ist es hier zu einem Druckanstieg in der Milz durch venöse Rückstauung bei Leberkarzinom gekommen, der nicht ohne Bedeutung für das Zustandekommen der Ruptur gewesen sein dürfte.

Eine venöse Stauung hat vermutlich auch bei dem von McLachlin mitgeteilten Fall eine Rolle gespielt, bedingt durch einen Subileus, der bis kurz vor der Ruptur bestand. Die Milz war klein, deutlich kontrahiert, von leberähnlicher Konsistenz, Maße 8:6:3,5 cm. Abgestreifte Kapsel an der Leberseite. Malpighische Körperchen und Trabekel schwer zu erkennen. Gefäße o. B.

Histologische Untersuchung: Sinus und andere Blutbahnen fast leer, Arteriolen durchweg verdickt. Normal erscheinende Trabekel. Abgestreifte Kapsel zeigt chronisch-entzündliche Lymphozyteninfiltration.

McLachlin nimmt eine durch venöse Stauung begünstigte subkapsuläre Blutung an, die dann die Kapsel abhob und schließlich zur Ruptur brachte.

Der Mechanismus scheint also dem bei Dardinski naheliegenden durchaus ähnlich zu sein.

An dieser Stelle sei auch der Fall von Susman erwähnt. Hier ging der Ruptur der makroskopisch und mikroskopisch normalen Milz eine Dyspepsie voraus, die sehr wohl eine vorübergehende Blutfülle des Organs zur Folge gehabt und es auf diese Weise zur Ruptur disponiert haben kann.

Unter ähnlichen Bedingungen hat auch die Ruptur bei Youngs Patienten stattgefunden. Hier handelt es sich um einen 47jährigen Mann, bei dem tuberkulöse Herde in beiden Lungen gefunden wurden. Milz: 67 g, 12:9:1 cm, Kapsel fast ganz abgestreift. Schnittfläche rotbraun, Trabekel ragen vor, Malpighische Körperchen nicht zu erkennen, feste Konsistenz. Mikroskopisch: Erstaunlich geringe Fibrose im Vergleich zur Konsistenz des Organs. Kapsel, Trabekel und Retikulum zeigen nur geringe Größenzunahme. Lymphatisches Gewebe praktisch normal. Venöse Sinus erweitert. Wände kaum zu erkennen. Pulpa mit Erythrozyten infiltriert.

Young nennt chronische Lungenerkrankungen als häufige Ursache für chronisch-venöse Stauung der Milz, die mechanisch, chemisch und toxisch bedingt sein soll. Es sei darauf hingewiesen, daß chronische Lungenerkrankungen auch bei den Fällen von Connors, Shorten, Harvey und Underwood angegeben werden.

Die folgenden vier Fälle von Ask-Upmark, Byford, Lundell und Wohl weisen hinsichtlich des histologischen Befundes gewisse Gemeinsamkeiten auf. Sie sollen deshalb im Zusammenhang besprochen werden, obwohl zwei von ihnen (Ask-Upmark und Lundell) schon weiter obengenannt wurden.

Byford:	Makroskopisch normale Milz. Mikroskopisch Zunahme der fibrösen Elemente, Verdickung und Hyalinisierung einiger Blutgefäße.
Ask-Upmark:	Milz 250 g. Mikroskopisch geringe Hyalinisierung der Arteriolen, Stromavermehrung.
Lundell:	Milz 350 g. Perisplenitische Adhärenzen. Mikroskopisch Sinus völlig, Pulpa fast blutleer. Sinusendothelien groß und geschwollen. Vereinzelt Leukozyten. Sekundärfollikel in großem Ausmaß hyalinisiert, Herde mit Bindegewebsvermehrung.
Wohl:	Makroskopisch normale Milz, 230 g. Mikroskopisch: Verdickte, teilweise hyaline Kapsel, keine Fibroblasten. Hyalinisierung der Gefäßmedia und von Malpighischen Körperchen. Die Endothelzellen der Intima zeigen Proliferation und nehmen die Gestalt epitheloider Zellen an.

Neben Bindegewebsvermehrung fand sich also in allen Fällen mehr oder weniger ausgeprägte Hyalinisierung der Arteriolen bzw. der Lymphknötchen und Wohl sieht bei seinem Fall in der lokalen Degeneration der Gefäßwand die Ursache für die Blutung, die ja der Ruptur vorangeht. Den Versuch einer ähnlichen, aber noch detaillierteren Erklärung macht Geipel bei der rupturierten Milz eines Phthisikers. Hier fanden sich histologisch Bluträume am Rande der amyloid entarteten Follikel. Geipel sieht die Ursache der Blutung an dieser Stelle in dem Verlust des amyloiden Gefäßmantels und in der anatomischen Situation des Übergangs von arterieller in venöse Kapillaren.

Es ist somit die Frage zu beantworten, ob insbesondere die Erklärungsweise Wohls zu Recht besteht, und ob diese Gefäßveränderung auch bei den anderen Fällen ursächliche Bedeutung haben könnte.

Die hyaline Degeneration bestimmter Milzabschnitte wurde zuerst von v. Recklinghausen beschrieben.

Herxheimer machte neben anderen auf ihre Häufigkeit aufmerksam. Herxheimer fand bei 1140 Sektionen in 53% der untersuchten Milzen hyaline Ablagerungen in den kleinen Arterien, Matsuno sogar in 75,5% der Fälle seines Untersuchungsmaterials (Lubarsch).

Die Altersverteilung bei letztgenanntem ergibt sich wie folgt (Lubarsch):

Alter	Alle Arterien normal
0–10	85,7%
11–20	69,7%
21–30	51,3%
31–40	30,5%
41–50	11,6%
51–60	6,8%
61–70	5,9%
71–80	4,0%
über 80	—

Die hieraus ersichtliche große Häufigkeit der genannten Veränderungen geben angesichts der wenigen Fälle von Spontanrupturen anscheinend normaler Milzen der rein morphologischen Erklärungsweise Wohls kein großes Maß an Wahrscheinlichkeit. Erwähnt sei noch die Feststellung von Stilling und Lubarsch, daß die Hyalinisierung

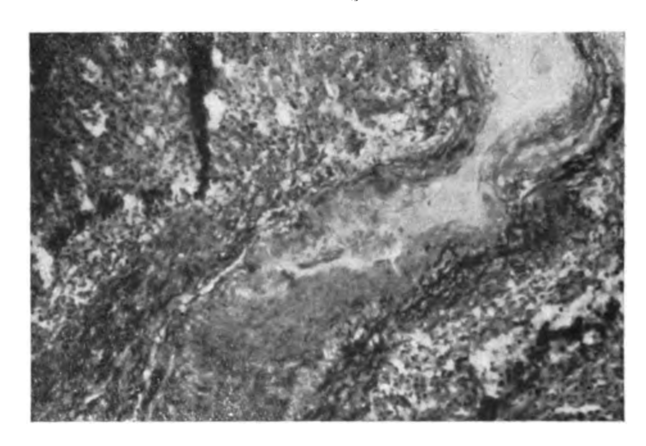


Abb. 1. Rupturstelle.

bei chronischen Infektionen (Stilling) sowie auch bei ganz akuten (Lubarsch) mit einer Krankheitsdauer von 1—2 Tagen häufiger und vor allem schon in jugendlichem Alter besonders stark ausgeprägt gefunden werden. Es sei in diesem Zusammenhang an die chronischen pulmonalen Infektionen bei den Fällen von Connors, Harvey, Shorten, Underwood und Young erinnert.

Unter einem bisher noch nicht genannten Gesichtspunkt teilt v. Soos seinen Fall mit, indem er die Aufmerksamkeit auf konstitutionelle Faktoren als ursächliches Moment lenkt.

Es handelt sich um einen 45jährigen gesunden Mann, bei dem die histologische Untersuchung der rupturierten Milz folgenden Befund ergab (Färbung nach Pap, dann Behandlung mit Goldchlorid):

Normale Struktur. Sinus blutleer, zusammengezogen, die auskleidenden Zellen gequollen. Gefäßverlauf normal. Malpighische Körperchen mittelgroß, normal aufgebaut. Die Zentralgefäße dickwandig, da kontrahiert. Gefäßwände o. B. Trabekel zahlreich, bedeutend größer als normal und auffallend verbreitert. Die spärlichen versilberbaren Fasern sind dünn, von welligem Verlauf, bilden in der Milz keine spezifische Struktur oder System. Sie sind an einzelnen Stellen am Rande der Follikel auffindbar, doch fehlen sie im allgemeinen oder es sind nur kurze Faserreste zu erkennen. Das Faserende verzweigt sich in dünnen Fäden.

Dieser „konstitutionellen Schwäche der versilberbaren Milzfasern“ mißt v. Soos eine bedeutende Rolle für das Zustandekommen der Ruptur, übrigens bei einer Hyperämie der Milz nach Weingenuß, der kurz vor der Ruptur stattgefunden hatte.

Bei Kaspar handelt es sich um einen 30jährigen Mann, der nach einer reichlichen Mittagsmahlzeit Gartenarbeit verrichtet hatte. Dabei plötzlich schlechtes Allgemeinbefinden, 30 Minuten später im Bett schneidender Schmerz im Epigastrium. Operation. Diagnose: Milzruptur. Exitus.

Milz makroskopisch und mikroskopisch normal. Als disponierender Faktor könnte zunächst eine digestive Hyperämie der Milz erwähnt werden. Außerdem ergab aber die Anamnese jahrelange Magenbeschwerden, ohne daß die Sektion des Magens einen krankhaften Befund zeigte. Dieser Hinweis könnte von Bedeutung sein im Zusammenhang mit den Diskussionsbemerkungen von Ask-Upmark und Müller. Beide fanden, was wir bestätigen können, daß die meisten Spontanrupturen anscheinend normaler Milzen im Alter von 20—40 Jahren beobachtet wurden und weisen auf die mögliche funktionelle Natur des Ereignisses hin mit der Begründung, daß in diesem Alter die Gefäßveränderungen (s. oben) noch nicht so häufig und ausgeprägt seien und eine vegetative Labilität hier am ersten zu erwarten sei. Letzteres darf wohl auch bei Kaspars Fall angenommen werden.

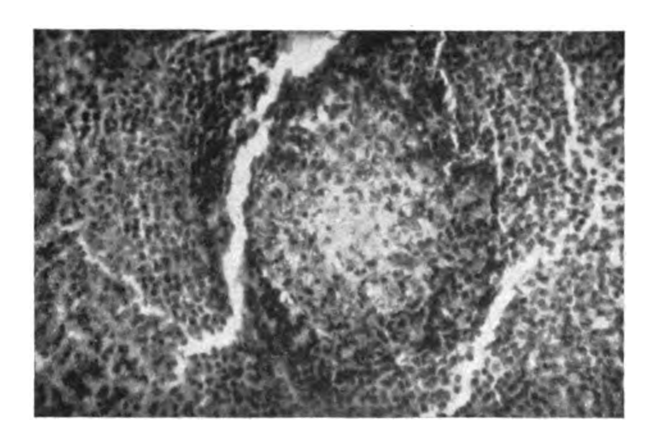


Abb. 2. Knötchen mit Lymphozytenwall in unmittelbarer Nähe der Rupturstelle.

Beide Autoren (Ask-Upmark und Müller) weisen auf mehrfach beobachtete kleine Hämorrhagien neben der massiven Milzblutung hin und sehen darin eine Stütze ihrer funktionellen Auffassung. Eine Parallele zu der heutigen Auffassung (Nordmann, Westphal u. a.) über die Entstehung der Apoplexia cerebri bei Hypertonie ist jedenfalls nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen.

Um junge Patienten handelt es sich auch bei Brines (35 Jahre), Müller (42 Jahre) sowie bei dem 1. Fall von Schomaker und Gates (30 Jahre). Bei allen drei Fällen konnte ein Trauma sicher ausgeschlossen werden, und sowohl die makroskopischen als auch die mikroskopischen Untersuchungen boten keine Besonderheiten. Anamnese und anderweitiger Organbefund waren negativ bis auf den Fall von Brines. Hier bestand ein rezidivierender eingeklemmter Leistenbruch mit gelegentlichen heftigen Schmerzanfällen.

Vor Anstellung einer abschließenden Betrachtung soll nun der von uns untersuchte Fall mitgeteilt werden.

Es handelt sich um einen 30jährigen Mann; Beruf: Maschinenschlosser.

Familienanamnese: Ehefrau an Lungentuberkulose gestorben.

Eigene Anamnese: 1942 Erkrankung des linken Fußes und Unterschenkels, Rötung, Schmerzen, 14 Tage Lazarettbehandlung. 1945 Unterschenkelbruch rechts. Februar 1952 Operation wegen epigastrischer Hernie. Sonst immer gesund gewesen.

Jetzt: Am 28. 11. 1952 plötzlich stärkere Schmerzen im linken Oberbauch, etwa zehn Minuten anhaltend. Nach Abgang von Winden Schmerzfreiheit.



Am 4. 12 gegen 12.30 Uhr nach dem Mittagessen plötzlich Schmerzen in der linken unteren Brustgegend, die sich steigerten, zeitweilig krampfartig. Auffallende Blässe. Um 15.30 Uhr zu Fuß zum Arzt, leichtes Schwindelgefühl. Behandlung wegen Verdacht auf Pleuritis mit Analgetica. Schmerzen blieben unverändert. Einweisung ins Krankenhaus am anderen Morgen. Stuhlgang und Wasserlassen o. B.

Befund: Guter EZ und KZ. Haut und sichtbare Schleimhäute sehr schlecht durchblutet. Atmung und Puls beschleunigt. Schmerzangabe im ganzen Bauch, besonders im linken Oberbauch, zur linken Schulter hinaufziehend. Thoraxorgane o. B. Bauchdecken etwas vorgewölbt, stark gespannt, bei Palpation sofort Auslösung starker krampfartiger Schmerzen.

Operation unter Verdacht auf Milzruptur. Nach Eröffnung der Bauchhöhle entleert sich massenhaft hellrotes Blut, zum großen Teil mit Blutkoagula durchsetzt. Unter der Milzkapsel großes Hämatom, in der Milzkapsel ein Riß, aus dem es stark blutet. Gefäßligatur, Entfernung der Milz. Nach Ausräumen der Koagula aus der Kapsel sieht man eine Verletzungsstelle an der Vorderwand. Austupfen der Bauchhöhle, Wundverschluß. Keine Adhäsionen im Oberbauch. Infusion, Bluttransfusion, Herz- und Kreislaufmittel. Von der Operation Hb 64%, Ery 3,28 Mill., nach der Operation Hb 68%, Ery 3,57 Mill. Ekg: geringe Zeichen von Myokardschädigung. 2 Tage post op. Kurzatmigkeit, Temperaturanstieg auf 40°. Husten. 6 Tage später Besserung des AZ, normale Temperaturen. BKS 23/35. Rö.-Thorax: Zwerchfelle beiderseits scharf begrenzt, in beiden Hili kalkdichte Fleckschatten. Im rechten Mittel- und Unterfeld verdichtete streifig-wolkige Verschattung, in den übrigen Lungenfeldern vermehrte Streifenzeichnung. 28 Tage post op. Entlassung bei gutem AB mit einer BKS von 2/7.

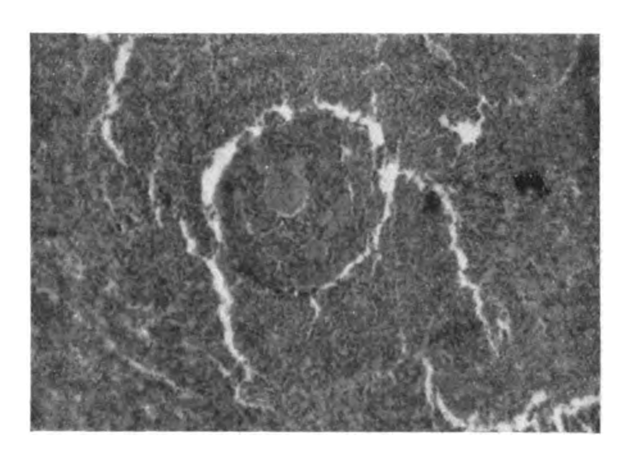


Abb. 3. Hyaliner Milzfollikel.

Pathologisch-anatomischer Bericht:

Wenig vergrößerte Milz, Gewicht 200 g. Die Kapsel ist durch eine flächenhafte Verwachsung abgehoben, die die Milz schalenförmig umgibt. Die Schnittfläche ist blaßrot, ohne erkennbare Einzelheiten. Am unteren Pol eine umschriebene Blutung des Parenchyms von Stecknadelkopfgröße.

Histologische Untersuchung:

Massive Blutung im Kapselbereich. Am Rande der Blutung gegen das Milzgewebe findet sich eine schwache demarkierende Leukozytenansammlung, außerdem ein schmaler Fibrinstreifen. Das Milzgewebe zeigt eine spärliche Entwicklung der weißen Pulpa, die rote Pulpa zeigt Tendenz zur Faserbildung, die Bluträume sind eng. Die Trabekel sind etwas verbreitert, zum Teil hyalinisiert. In den Sinus einige Exsudatzellen. Die Follikelarterien sind in großem Ausmaß hyalinisiert, in ihrer Umgebung kleine umschriebene Blutungen. Teilweise Hyalinisierung auch der Trabekelarterien, die stellenweise Wandnekrosen und gemischte Thromben zeigen. Die Muskularis der größeren Arterien ist größtenteils kollagenfaserigem Bindegewebe gewichen. Im Bereich der Milzfollikel ausgedehnte hyaline Sklerose.

In Serienschnitten findet sich ein rupturierter größerer Arterienast. Seine Wand zeigt Nekrosen und ist von Exsudatzellen durchsetzt, die nicht nekrotischen Bezirke sind ödematös durchtränkt, die Endothelzellen sind groß und geschwollen. Im Anschluß an das rupturierte Gefäß eine in Organisation begriffene Blutung in das Milzgewebe.

Am Rande des Milzgewebes, unmittelbar unter der massiven Blutung, findet sich an einer Stelle ein Knötchen, etwa von der Größe eines Tuberkels, das bei schwacher Vergrößerung heller ist als das umgebende Milzgewebe und gegen dieses scharf abgegrenzt ist. Die starke Vergrößerung zeigt einen Aufbau aus epitheloiden Zellen mit außerordentlich schwacher Kernfärbbarkeit, die proliferierenden Endothelien nicht unähnlich sind. Ein etwas kleineres Knötchen findet sich unmittelbar neben einem größeren Arterienast. Es ist gleichfalls aus epitheloiden

Zellen aufgebaut, die zahlreiche Mitosen zeigen. Außerdem finden sich Gefäßchen in dem Knötchen, das im übrigen von einem Lymphozytenwall umgeben wird.

Zu einer Nachuntersuchung erklärte der Patient sich leider nicht bereit. Er ist völlig beschwerdefrei und arbeitet bereits seit Monaten wieder.

Im folgenden soll nun versucht werden, eine Erklärung für das Zustandekommen der Spontanruptur bei dem eben mitgeteilten Fall zu finden, ferner soll der Versuch einer gemeinsamen Betrachtung unseres und der gesammelten Fälle gemacht werden.

In unserem Fall zeigt die histologische Untersuchung eine Hyalinisierung in größtem Ausmaß. Betroffen sind nicht nur die Follikel- und Trabekelarterien, sondern vor allem — und zwar in gleichmäßiger Ausdehnung über das ganze Organ — die Milzfollikel. Bemerkenswert ist am Gefäßsystem ferner die kollagen-faserige Umwandlung der Muskularis der größeren Arterienäste.

Über die Häufigkeit der Hyalinisierung bestimmter Milzabschnitte wurde weiter oben gesprochen. Wenn auch die Gefäßveränderungen keineswegs mit der Arteriosklerose identisch sein dürften, so sind wir doch der Meinung, daß sie — wie die Arteriosklerose — keine obligate Alterserscheinung darstellen, sondern unter maßgeblicher Beteiligung des Gefäßnervensystems entstehen und Ausdruck einer an diesem angreifenden Schädlichkeit sind. Hierbei kann eine — insbesondere chronische — Infektion eine Rolle spielen. Es sei in diesem Zusammenhang an die Untersuchungen von Lubarsch und Stilling (s. oben) erinnert, außerdem auf Matsuno hingewiesen, der Hyalinisierung bei Tuberkulose und Herzfehlern häufiger und in früherem Alter sah.

Bei unserem Patienten zeigte die Röntgenuntersuchung einen Lungenbefund, der angesichts der Familienanamnese in hohem Maße auf Spezifität verdächtig ist. Ein kausaler Zusammenhang dürfte hier also mit großer Wahrscheinlichkeit gegeben sein. Da es sich bei dieser Infektion ganz offenbar um eine tuberkulöse handelt, sind wir aber auch geneigt, die oben beschriebenen Knötchen als Frühformen von Tuberkeln anzusehen, wobei allerdings die Vaskularisation eines der beiden Knötchen ungewöhnlich wäre. Es ließen sich so die ausgedehnte Hyalinisierung und die Knötchenbildung als zwei verschiedenartige Reaktionen auf die gleiche Schädlichkeit — nämlich den tuberkulösen Infekt — deuten. Die Tatsache, daß die Knötchen in unmittelbarer Nähe der massiven Blutung bzw. von Gefäßen gefunden wurden, legt wiederum einen Zusammenhang derselben mit der Ruptur der Arterie nahe, welche durch die oben beschriebene kollagenfaserige Umwandlung der Muskularis wohl als Locus minoris resistentiae zu gelten hat. Die Ruptur der Kapsel — und damit die eigentliche Milzruptur — findet dann durch die Blutung und den aus ihr resultierenden ständig wachsenden Innendruck des Organs leicht eine Erklärung.

Wenn wir die Hyalinose und die Frühtuberkel als verschiedene Reaktionsformen auf die gleiche Schädlichkeit auffassen, so handelt es sich also bei der Hyalinose um eine diffuse, bei den Tuberkeln um herdförmige Erkrankungen der Milz. Dabei werten wir hinsichtlich der Rupturentstehung erstere als disponierend, letztere als auslösend. Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß wir die Knötchen erst durch sehr zahlreiche Serienschnitte nachweisen konnten. Dies scheint uns erwähnenswert im Zusammenhang mit der Frage, ob es in einer nicht krankhaft veränderten Milz ohne Trauma zu einer Ruptur kommen kann. Es wurde oben gesagt, daß diese Frage von verschiedenen Autoren verschieden beantwortet wird. Wenn wir bei zahlreichen Serienschnitten nur zwei Tuberkel — übrigens auf einem Schnitt — fanden, so war das vielleicht eine besonders glückhafte Untersuchung und es muß gefragt werden, ob nicht auch in den oben referierten anderen Fällen eine mögliche herdförmige Erkrankung unentdeckt geblieben ist.

Den von anderen Autoren genannten Faktoren, wie digestive Hyperämie, venöse Stauung der Milz, möchten wir ebenso wie der mehr oder weniger ausgeprägten Hyalinose angesichts ihrer Häufigkeit allenfalls die Rolle eines begünstigenden Momentes für die Rupturentstehung einräumen. Die eigentliche Ursache muß aber in einer herdförmigen Erkrankung (Thrombose, Infarkt, Abszeß, Metastase, Tuberkel usw.) gesucht werden. Erst wenn eine solche sicher ausgeschlossen ist — und der Ausschluß wird immer sehr schwer zu führen sein — scheint uns die Diskussion einer funktionellen Entstehungsweise erlaubt.

Eine Stütze für diese Annahme könnte man in den Arbeiten von Tait und Cashing sowie von Henschen und Reissinger sehen, die sich mit den besonderen Innervationsverhältnissen des Milzgefäßsystems beschäftigen. Eine eingehende Auseinandersetzung mit den Ergebnissen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, wir müssen auf die Arbeiten selbst verweisen. Die experimentellen Ergebnisse über die Kontraktionsfähigkeit des ganzen Organs und der Milzvene bei lokaler Reizung oder bei Reizung des Ganglion coeliacum, über „nervös-vaskuläre Drosselungsmechanismen“ durch „hintereinandergeschaltete Serien von Sperrschleusen oder Stauriegeln vermittels Gefäßsphinkteren“, die hämodynamische Bedeutung perifollikulärer und subkapsulärer Flutbezirke seien nur als wichtigste genannt, um die Besonderheit und Kompliziertheit dieses neurovaskulären Systems anzudeuten.

Die Disposition des Gefäßbindegewebsapparates der Milz zu regressiven Veränderungen wie der Hyalinose könnte hierin eine Erklärung finden. Ferner könnte man annehmen, daß angesichts der Kompliziertheit auch die Möglichkeit zu Fehlsteuerungen in großem Maße gegeben ist.

Umgekehrt liegt auch die Möglichkeit einer durch eben diese Veränderungen ausgelösten Fehlsteuerungen des Milzgefäßsystems nahe, wie wir es analog in der Begünstigung von Gefäßspasmen durch sklerotische Gefäße kennen.

Des weiteren stellen autonom-nervöse Impulse — besonders aus dem übrigen Splanchnikusgebiet — einen Faktor dar, der gleichfalls über das Gefäßnervensystem Spasmen, Stase und Gefäßwandnekrose begünstigen bzw. mitauslösen und so letztlich zur Ruptur in einem jeweils betroffenen Abschnitt der terminalen Strombahn und durch die Ausdehnung der Blutung schließlich zur Berstung der Milzkapsel, zur Milzruptur führen könnte.

In diesem Zusammenhang sei auch an das jugendliche Alter (erhöhte vegetative Ansprechbarkeit!) und an die neben den massiven Milzblutungen beobachteten kleinen Hämorrhagien erinnert. Schließlich könnte auf den häufigen zeitlichen Zusammenhang der Ruptur mit reichlicher Nahrungsaufnahme und auf gleichzeitig bestehende Schmerzzustände im Abdomen (vizero-viszerale Reflexe?) hingewiesen werden.

Zusammenfassung.

Es werden 36 in der Weltliteratur mitgeteilte Fälle von sogenannten Spontanrupturen scheinbar normaler Milzen referiert. Bei der Mehrzahl der Fälle handelt es sich tatsächlich um traumatische Rupturen oder um krankhaft veränderte Milzen. Letzteres trifft auch für den von uns untersuchten und mitgeteilten Fall zu. Dabei zeigte die Milz eine hyaline Sklerose der Milzfollikel und der Arteriolen, außerdem deckte eine umfangreiche histologische Untersuchung zwei Frühtuberkel in der Nähe der Rupturstelle auf. Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, daß bei den wenigen Milzen ohne pathologisch-anatomisches Substrat eine herdförmige Erkrankung des Organs der histologischen Untersuchung entgangen sein kann. Schließlich wurde eine funktionelle Genese der Spontanruptur zur Diskussion gestellt unter Hinweis auf die mögliche Bedeutung von degenerativen Gefäßveränderungen in diesem Zusammenhang.

Literatur.

Abashidze, T. C., Wrach. Gaz. **33**, 806 (1929). — **Ask-Upmark, E.**, Klin. Wschr. **1937**, Nr. 25, 897. — **Atkinson, E.**, Brit. med. J. **2**, 403 (1874). — **Bailey, H.**, Brit. J. Surg. **17**, 417 (1929/30). — **Black, J. M.**, Brit. J. Surg. **20**, 256 (1933). — **Byford, W. H.**, Arch. Surg. **20**, 232 (1930). — **Capecchi, E.**, Policlinico (Sez. Prat.) **32**, 665 (1925). — **Connors, J. F.**, Ann. Surg. **74**, 1 (1921). — **Dahle, M.**, Acta chir. Scand. (Stockholm) **75**, Nr. 6, 519 (1935). — **Dardinski, V. J.**, J. amer. med. Assoc. **99**, Nr. 10, 57 (1933). — **Derra, E.**, Dtsch. Z. Chir. **260**, 426 (1948). — **Fischer, B.**, Virchows Arch. **175**. — **Geipel, P.**, Virchows Arch. **210**. — **Görges, H. W.**, Med. Welt **1937**, Nr. 10, 304. — **Halliwell, A. C.**, Brit. med. J. 58, 3777, 919 (1933). — **Harvey, T. W.**, J. amer. med. Assoc. **93**, 987 (1929). — **Henschen u. Reisinger**, Dtsch. Z. Chir. **210, 1**. — **Jäger, E.**, Virchows Arch. **299**. — **Kaspar, M.**, Bruns' Beitr. **156**, H. 1, 97 (1932). — **Lubarsch, O.**, Handb. d. spez. Pathol. Anat. u. Hist. — **Lundell, G.**, Acta chir. scand. (Stockholm) **75, Nr. 6, 547 (1935)**. — **Matsuno, G.**, Virchows Arch. **240**. — **McLachlin, A. D.**, Ann. Surg. **117 (1943)**. — **Metcalfe, R. F.**, and **Fletscher, L. Z.**, Ann. Surg. **75**, 186 (1922). — **Müller, J. X.**, Chirurg. **1940**, Nr. 9, 265. — **Nakonetschny, A.**, Virchows Arch. **245**. — **Nixon, P. J.**, J. amer. med. Assoc. **96**, Nr. 21, 54 (1932). — **Nordmann, M.**, Verh. Dtsch. Path. Ges. XXIX—XXX. — **Patey, D. H.**, Brit. med.



J. **1929,** Nr. 3567, 898. — **Ramdohr, W.,** Virchows Arch. **164.** — **Remynse, J. G.,** Nederl. Tijdschr. v. Gen. **1,** 810 (1929). — **Rhame, J. S.,** Ann. Surg. **88,** 212 (1928). — **Schomaker and Gates,** Amer. J. Surg. **76,** 319 (1948). — **Shorten, W. W.,** Brit. med. J. **2,** 844 (1919). — **Sjöström, P. M.,** Chirurg. **66,** H. 18, 721 (1936/37). — **Skerrit, E. M.,** Brit. med. J. **1,** 641 (1919). — **v. Soos, J.,** Dtsch. Z. gerichtl. Med. **31,** H. 1 (1939). — **Steindl, H.,** Zbl. Chir. **1935,** Nr. 4, 197. — **Susman, M. P.,** Brit. J. Surg. **15,** 47 (1927). — **Tait and Cashing,** Quart. J. exper. Physiol. **15,** 421 (1925). — **Underwood, W. E.,** Brit. med. J. **1,** 1118 (1929). — **Westphal, K.,** Verh. Dtsch. Path. Ges. XXIX—XXX. — **Wohl, M. C.,** Ann. Surg. **82,** 246 (1925). — **Young, R. H.,** Ann. Surg. **101,** Nr. 6, 1389 (1935). — **Zuckermann u. Jacobi,** Arch. Surg. **34,** 917 (1937).

Über die Dasselbeule.

Von **J. W. Miller** (Wuppertal-Barmen).

Mit 6 Abbildungen im Text.

Mit der Diagnose „Entzündlicher fistelnder Tumor nach Insektenstich in Brasilien. Im Tumor eine Larve?" erhalte ich am 22. 4. 1953 ein furunkelähnliches Gebilde mit annähernd zentraler Fistelmündung (Nr. 1123/53; Operateur: Dr. Otto Butzengeiger, Wuppertal-Elberfeld).

Über die Vorgeschichte gingen mir später noch nähere Angaben zu: „Frau S. wurde am 25. 2. 1953 in Pernambuco, Brasilien, von einem Insekt gestochen, und zwar etwa

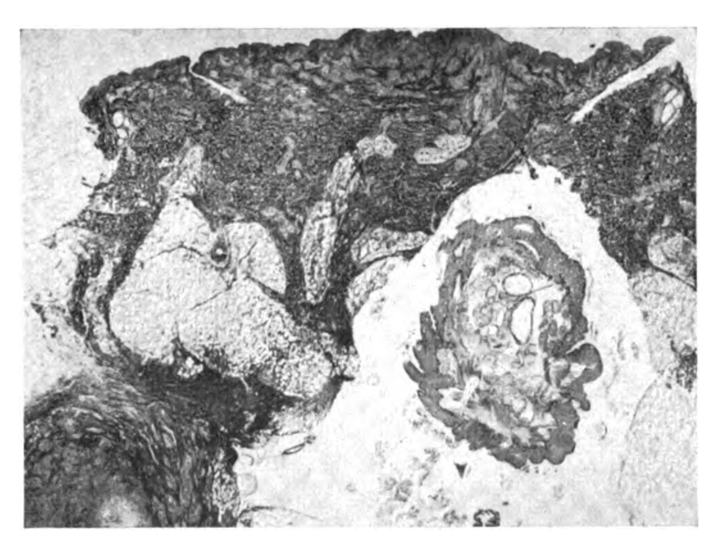


Abb. 1. Übersichtsbild. Geschrumpfter Parasit in einer „Zyste" der Unterhaut.

handbreit unterhalb des linken Schlüsselbeines. Danach bekam sie in den folgenden Tagen juckende und stechende Beschwerden. Nach etwa 14 Tagen entstand eine kleine Fistel, welche eine wässerige-trübe Flüssigkeit absonderte. Etwa 4 Wochen nach dem Insektenstich merkte Frau S. Bewegungen unter der Haut.

Bei der 1. Konsultation am 8. 4. 1953 fand sich handbreit unterhalb des Schlüsselbeines eine haselnußgroße, direkt unter der Haut gelegene, prall-elastische Verdickung mit einer stecknadelkopfgroßen Fistelöffnung.

Bei der am 21. 4. 1953 vorgenommenen Operation wurde die Geschwulst in Lokalanästhesie im Gesunden rezidiert. Dabei fand sich in einer bindegewebigen Kapsel der Körper eines Insektes. Stärkere entzündliche Erscheinungen waren in der Umgebung nicht vorhanden.

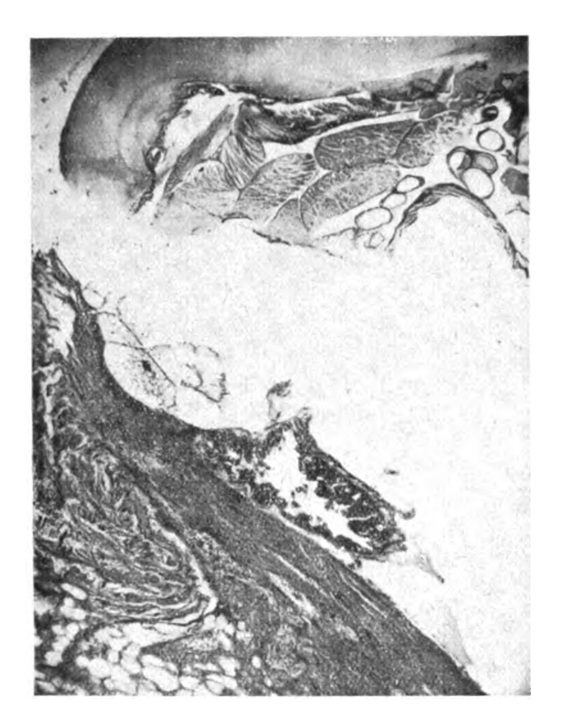


Abb. 2. Unten: An der Zystenwand haftendes Darmstück des Parasiten. – Oben: Chitinhülle und Eingeweideteile (u. a. Muskulatur) der Larve.



Abb. 3. Trophoblastähnliche Hohlformation. Das Darmstück bei starker Vergrößerung.

Die Wundheilung erfolgte primär, jedoch bildete sich ein Narbenkeloid, welches zur Zeit mit Radiumbestrahlungen behandelt wird."

Bei der Halbierung der Beule wird ein 2 cm langer und 6 mm breiter zystischer Spaltraum eröffnet, der ein tierisches Gebilde vom Aussehen einer großen, fetten Made beherbergt. Zufällig wird diese genau halbiert, schrumpft aber bei der Paraffineinbettung und fällt zum großen Teil aus ihrer Höhle heraus, in die sie beim Gießen des Paraffins wieder eingefügt wird (Abb. 1).

Feingeweblich findet sich eine leicht verhornte Epidermis mit stellenweise — vielleicht infolge des Tropenaufenthaltes — stärker braun pigmentiertem Stratum germinativum; in einigen Blickfeldern (teils schlanke, teils plumpe) Ausläufer, die hier und da miteinander anastomosieren und eine höchst intensive Entzündung der Leder- und Unterhaut. Besonders beteiligt sind die hypepitheliale Schicht und die Umgebung der Pseudozyste. Es handelt sich um dicht gepackte, meist nur unscharf begrenzte, gemischtzellige Infiltrate, die sich gern an Hautanhangsgebilde anlehnen. An ihnen fällt mir auf, daß die Beteiligung der Plasmazellen an ihrer Zusammensetzung stark wechselt, daß Eosinophile fehlen und Riesenzellen — bis auf noch zu erwähnende Ausnahmen — nur spärlich vorhanden und anscheinend meist planlos eingestreut sind.

Einen breiten Saum bilden die entzündlichen Zellanhäufungen um die Zyste herum. Ausgekleidet ist diese teils mit einem geschichteten Pflasterepithel (z. B. im Bereich des inneren Fistelmundes), teils mit einer fibrinös-eitrigen Exsudatschicht wechselnden Alters, teils mit abgeglättetem Granulationsgewebe, das in bindegewebiger Umwandlung begriffen ist.

An vereinzelten Stellen besteht ein unmittelbarer Kontakt zwischen der entzündeten, epithelfreien Zystenwand und der hyalinähnlichen, halskrausenartig gefältelten Chitin- (?) hülle, aber auch einzelnen Eingeweideteilen des Parasiten. Über diese soll hier

nicht eingehend berichtet werden. Doch muß ich erwähnen, daß ich an einer Stelle der Wandung, ihr breit anliegend, ein merkwürdiges Hohlgebilde fand, das ich — im Hämotoxylin-Eosin-Schnitt zunächst für ein Produkt des Wirts hielt, das aber im van-Gieson-Präparat durch einen feinen, gelbroten, membranösen Streifen, der das ganze Gebilde umgibt, vom Corium getrennt ist (Abb. 2). Dieser vielschichtige Zellkomplex ähnelt einer atypischen, großkernigen, vakuolären Pflasterzellwucherung, die — trotz einer synzytialen oder chorionepitheliomähnlichen Struktur — noch die Abgrenzung von Zellen gestattet. Ähnliche Zellbänder, aber niedrigere Säume, kleiden auch einige Intestina des Parasiten aus. Die „Trophoblastwucherung" dürfte daher als Darmstück aufzufassen sein (Abb. 3).

In einer anderen Schnittstufe trifft man eine noch junge, winklig abgebogene, divertikelartige Ausbuchtung der Höhle. Ihre Wand ist von einem ungleich breiten, von Leukozyten und Kerntrümmern durchsetzten Fibrinbelag ausgekleidet. Hier und da, teils am inneren, teils am äußeren Rand des faserstoffigen Exsudats, teils schon im Granulationsgewebe, finde ich mikroskopische, kohlschwarze, amorphe Fremdkörperchen, die ich für Kotpartikel halte.

Ein größerer Brocken dieser — im wahren Sinn des Wortes — Aftermasse liefert das stabile Zentrum einer imposanten Riesenzelle, die mit zwei anderen einen kleinen Fremdkörpertuberkel bildet. Weitere kotfreie Knötchen bestehen aus einer ganzen Anzahl verschieden gestalteter Gigantozyten und bieten ein rosettenähnliches Bild. Es erinnert mich an parasitäre Knötchen in der Menschenleber mit einem Ei des Schistosomum Mansoni als Zentrum (Abb. 4).

Sozusagen im Gegensatz zu dieser Bildung eines Höhlensystems hat sich in einer weiteren Schnittstufe in der Subkutis eine kirschkerngroße fibröse Verdichtung um eine unregelmäßig rundliche, von Kernschutt durchsetzte Nekrose gebildet. Etwa hufeisenförmig umsäumt ist sie durch Fibro-



Abb. 4. Fremdkörpertuberkel mit und ohne Kotpartikel.

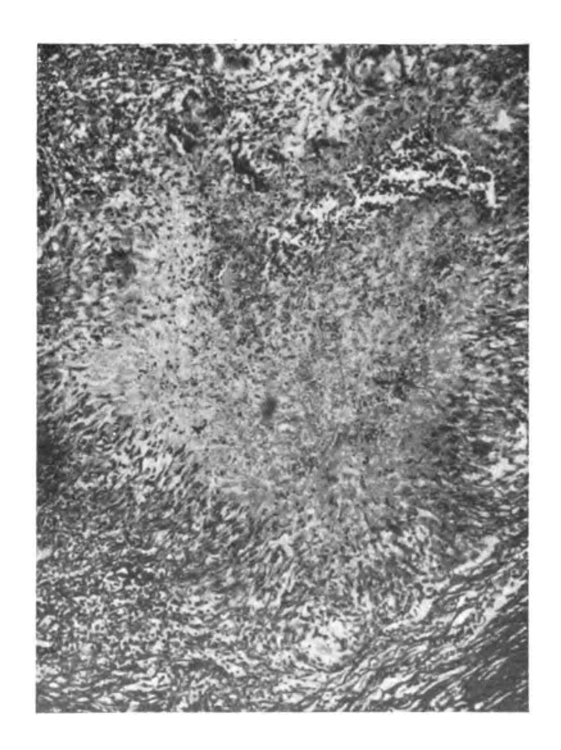


Abb. 5. Toxische Nekrose mit kleinen, zum Teil riesenzellhaltigen Knötchen.

blasten, die sich mit ihren Längsachsen in Wirtelstellung (Weigert) radiär zum Zentrum ordnen; weiter durch wenige mehrkernige bzw. Riesenzellen, die sich ihrerseits zu kleinen, synzytialen Formationen verbinden. Das ganze Bild erinnert stark an eine verkäsende Tuberkulose (Abb. 5 und 6).

Bei dem erwähnten Parasiten handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine Östridenlarve, und zwar um die Made des Hypoderma bovis (Hautbreme, nicht Hautbremse), einer der Hummel ähnelnden Schmarotzerfliege. Die Dassel-, Biesfliegen oder Bremen bilden, wie ich Brehms Tierleben (und Wörterbüchern) entnehme, eine kleine Familie — teils Hautöstriden, teils Magenöstriden, teils Nasenbreme. „Sie suchen in verschiedener Weise und vorherrschend die behuften Haustiere und das Hochwild heim. — In den heißen Ländern wird bisweilen auch der Mensch von Bremen heimgesucht, deren Larven in der Kopfhaut, der Nasenhöhle, dem äußeren Gehörgang, ja auch im Magen, gefunden worden sind. — Eine südamerikanische Art (Dermatobia cyaniventrix) schmarotzt jedoch besonders gern am Menschen" (S. 52).

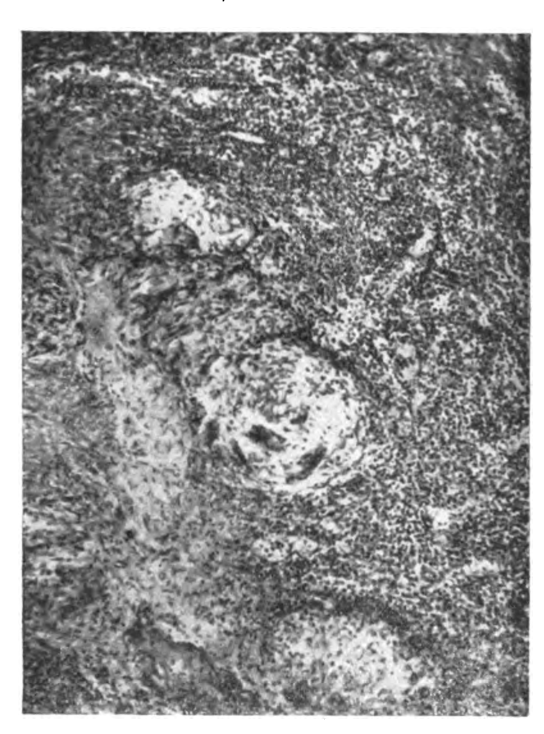


Abb. 6. Stärkere Vergrößerung. Knötchen am Rand der Nekrose.

Im allgemeinen kommen hier nicht etwa stechende Insekten in Frage, die vielleicht ein Ei (oder mehrere) auf oder in die verletzte Hautstelle legen; ihr Rüssel ist ungemein verkümmert; meist deponieren die Weibchen viel mehr ihre Eier an die Haut oder die Körperhaare der Tiere. Dort leckt das Wirtstier sie wegen des Reizes, den sie erzeugen, ab und sie gelangen auf diese Weise in den Schlund (und weiter in den Magen.)

„Die dort schlüpfende Larve wandert durch Schlundgewebe, Muskeln und Wirbelkanal bis unter die Rückenhaut, wo sie beim Verkapseln die Dasselbeule verursacht, die Haut durchbohrt, ausschlüpft und sich in der Erde verpuppt" (S. 688).

„Vermag das Wohntier das Ei aber nicht abzulecken, so schlüpft die vorn mit Bohrzeug ausgerüstete Larve aus und arbeitet sich stoßweise in das Zellgewebe der Unterhaut" (S. 56).

„Die Ledergewinnung erfährt dadurch Millionenschäden (Deutschland jährlich etwa 100 Mill. RM)" (S. 416).

Unwahrscheinlich ist die Darstellung M. Askanazys in der 8. Auflage von Aschoffs Pathologischer Anatomie: „Die 11 : 3 mm große Larve von Hypoderma bovis (mit Dornen), die Dasselfliege; seltener die Larve von Hypoderma lineatum (ohne Dornen auf dem Körperrumpf) dringt gelegentlich in die menschliche Haut ein und wandert unter der Haut über den Körper hinweg weiter, ehe sie zur Ruhe kommt und nach Monaten die Dasselbeule erzeugt, eine taubengroße (sic!), schmerzhafte, furunkelartige Beule, aus der sich die Fliegenlarve entleert (Band 1, S. 287).

Nachdruck verboten.

(Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Essen. Chefarzt: Prof. Dr. W. Müller.)

„Corpus-luteum-Tumor."

Von **W. Müller.**

Mit 1 Abbildung im Text.

Eine eigenartige Geschwulstbildung des Eierstocks war für uns Veranlassung, der Frage der Geschwulstbildungen des Corpus luteum nachzugehen. Bei Besprechung der umschriebenen Eierstocksfibrome im Handbuch der Pathologie erwähnt Miller auch die „sogenannten Fibrome des Corpus luteum". Hierbei wird auf eine Beschreibung dieser Bildungen durch Klobs hingewiesen. Klobs charakterisierte diese Geschwülste folgendermaßen:

„Sie unterscheiden sich von den andere Ausgangspunkte nehmenden Fibroiden dadurch, daß sie in eine mehr oder weniger deutliche Hülse — entsprechend der früheren Abgrenzung des gelben Körpers — eingeschlossen sind, und einen Tumor darstellen, an welchem sich eine mehr oder weniger erhaltene und blaß-gelblich, mattrötlichweiß, orangegelb aussehende, bei kleineren Tumoren noch hie und da faltige gezähnelte Rinde und eine fibröse Zentralmasse unterscheiden läßt, in welcher sich auch ein mit Serum gefülltes Cavum finden kann." Derartige angebliche Fibrome des Corpus luteum haben Rokitansky zweimal und Klobs selbst einmal gefunden. Weiterhin wird eine Angabe von Jenks aus dem Jahre 1873 erwähnt. Miller führt nun aus, daß über einem halben Jahrhundert „kein Mensch solche Produkte gefunden bzw. so gedeutet hat. Doch schleppen sich die Angaben der Wiener Autoritäten seit Jahrzehnten in allen Handbüchern und Monographien fort". Miller betont „auf das Entschiedenste", daß nur eine ganz oberflächliche Ähnlichkeit mit einem gelben Körper zu der bezeichneten Diagnose geführt habe und daß Geschwulstbildungen des Corpus luteum oder fibrosum irgendwelcher Art überhaupt nicht vorkommen. Novak vertritt die Auffassung, daß es sich bei den Luteomen des Ovars um luteinisierte Granulosazelltumoren handle.

Der von uns untersuchte Tumor stammt von einer 35jährigen Frau, bei der vor 8 Jahren ein Myom abgetragen worden war. Wegen Sterilität stand die Frau jahrelang in Behandlung. Nach 13jähriger Ehe wurde sie schwanger. Am Ende der Schwangerschaft fand sich ein kindskopfgroßes Myom der Cervix vor, so daß die Entbindung durch Kaiserschnitt erfolgen mußte. Bei der Operation zeigte sich als Nebenbefund ein taubeneigroßer Tumor im rechten Ovar, der ausgeschält wurde. Von früheren Beschwerden ist, außer einer mehrmonatlichen Amenorrhöe bei Hungerödemen 1945/46, nichts bekannt.

Das zur mikroskopischen Untersuchung eingesandte Präparat zeigte einen größten Durchmesser von 3,5 cm. Bei äußerer Betrachtung fand sich ein ziemlich weiches, blaß grau-rötliches Gewebe. Auf dem Schnitt zeigte sich, daß dieses Gewebe mantelartig einen sehr derben, faserreichen gelblich-weißlichen Kern umhüllte. Das makroskopische Bild der Schnittfläche entspricht mit so weitgehender Gleichheit der oben ausführlich geschilderten Beschreibung von Klobs, daß eine Wiedergabe des eigenen Befundes nur eine völlige Wiederholung darstellen könnte. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigte sich ebenfalls eine deutliche Zweiteilung der Geschwulst. Die zentralen Kerngebiete bestehen aus einem sehr faserreichen, zellarmen Gewebe mit Faserbündeln, die sich zum Teil in etwas welligem Verlauf durchflechten. Die Fasern geben nur eine schwache Kollagenreaktion. Die Abgrenzung dieses faserreichen Zentrums gegen die lockere Außenzone ist unregelmäßig gezackt, wobei aber die Grenze zwischen den einzelnen Gewebsstrukturen

scharf ist. Die Mantelzone besteht aus großen Zellen mit großen rundlichen bis geschwänzten Kernen. Das Protoplasma der Zellen ist vor allem in den etwas aufgelockerten Außenschichten ausgesprochen vakuolig ohne Fettreaktion. Die Zellen liegen teilweise in Verbänden, teilweise aber auch stark aufgelockert zwischen reichlich Kapillaren. Um größere Gefäße herum ist die Gewebsstruktur kompakter, wobei die großen Zellen bis unmittelbar an das Endothel heranreichen. Die Zellelemente erwecken großenteils den Eindruck von Corpus-luteum-Zellen. Stellenweise erinnern die Zellbilder auch etwas an deziduale Elemente. Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt aus einer Grenzzone.

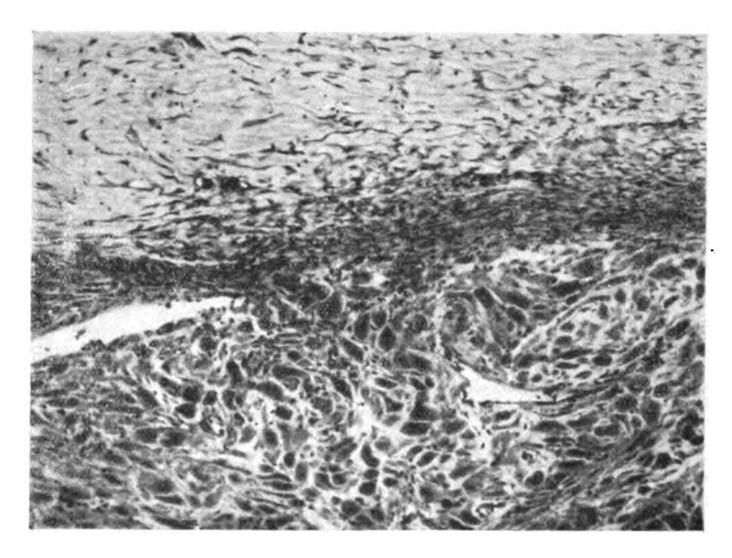


Abb. 1.

Die Deutung der als Geschwulst imponierenden Gewebsbildung bereitet Schwierigkeiten. Unser erster Eindruck war der einer Geschwulstbildung eines Corpus luteum. Bei Durchsicht des Schrifttums war die Übereinstimmung der Beschreibung von Klobs und von uns so ausgesprochen, daß es keinem Zweifel unterliegen kann, daß es sich morphologisch um gleichartige Bildungen handelt. Zufällig hatten wir nun Gelegenheit, eine weitere ähnliche Beobachtung bei einer 28jährigen Patientin mit einer Tubargravidität zu machen. In dem bei der Operation mitentfernten Eierstock fand sich ein Knoten, der zwar wesentlich kleiner war als im ersten Fall, sonst aber gleichartigen Aufbau zeigte. Auch hier fand sich wieder der locker gebaute Zellmantel um einen sehr faserreichen bindegewebigen Kern. Es handelt sich hierbei nicht etwa um ein einfaches Corpus fibrosum. Auf Grund des Zellcharakters sind wir der Auffassung, daß bei den beschriebenen Bildungen doch geschwulstartige Gewebswucherungen vorliegen, die eine Beziehung zum Corpus-luteum-Gewebe haben. Wieweit hormonale Einflüsse, die auf die Schwangerschaft zurückzuführen sind, bei der Entstehung der Geschwulstbildungen beteiligt sind, läßt sich nicht entscheiden.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg.)

Beitrag zur Frage der sogenannten Karzinoide des Uterus.

Von **E. Randerath.**

Mit 6 Abbildungen im Text.

Die nachfolgende Beobachtung gibt Veranlassung zu einer Stellungnahme zu der Frage der sogenannten Karzinoide des Uterus sowie zu einigen allgemeinen Bemerkungen über den Begriff der „Karzinoide".

Vorgeschichte:

Es handelt sich um eine bei der ersten Untersuchung 35jährige Lehrerin, die, außer einer Appendizitis mit Appendektomie, nie ernstlich krank gewesen ist, keine Geburten und keine Fehlgeburten durchgemacht hat. Menses alle 3 Wochen 4 Tage lang. Die Patientin kam wegen Dysmenorrhöe und Menorrhagien erstmalig am 30. 11. 1950 in die Sprechstunde. (Ich verdanke diese und die nachfolgenden klinischen Angaben Herrn Priv.-Doz. Dr. Mannherz, Heidelberg-Kaiserslautern.) Da auf konservative Therapie keine Besserung eintrat, wurde am 9. 12. 1950 die erste Abrasio vorgenommen.

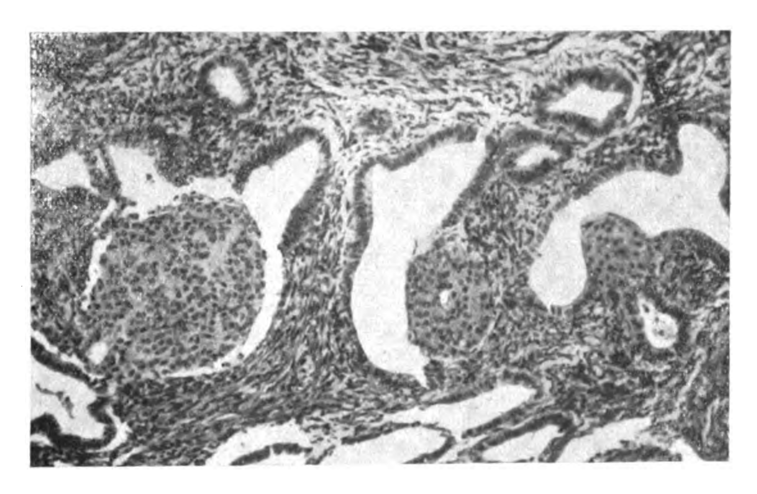


Abb. 1. 35 Jahre, weiblich. 1. Abrasio (4796/50). Mehrere Plattenepithelbäumchen in der Korpusschleimhaut. Färbung: Häm.-v. Gieson. Mikrophotogramm.

Die mikroskopische Untersuchung (4796/50) hatte folgendes Ergebnis: Deutliche, auch etwas unregelmäßig angeordnete Hyperplasie, zum Teil mit zystischer Erweiterung der Drüsen in der Korpusschleimhaut. Das Epithel ist jedoch im wesentlichen einschichtig, frei von Zellatypien und Mitosen, mit vorwiegend basal liegenden, mäßig chromatinreichen ovalen Kernen, ohne Sekretionszeichen. Zwischen den Zylinderepithelien finden sich in den meisten Drüsengängen eingestreut etliche, zumeist ausgesprochen basal gelegene „Helle Zellen".

In vielen Drüsen ist das Zylinderepithel in wechselnd breiter Ausdehnung unterbrochen durch kleine oder größere rundliche bis ovale knötchenförmige Zellansammlungen, die häufig eine gewisse wirbelförmige Lagerung der Zellen erkennen lassen und die im ganzen deutlich an Plattenepithelien erinnern (Abb. 1).

Diese plattenepithelzellähnlichen Knötchen buckeln sich mehr oder weniger weit in die Drüsenlumina hinein vor und füllen die letzteren unter Bildung verzweigter netzartiger Zellkomplexe nicht selten ganz aus. An anderen Stellen ragen die Knötchen in das zytogene Stroma hinein, wobei das Stroma durch die Knötchen verdrängt wird, aber im allgemeinen gegen die Knötchen ziemlich scharf begrenzt ist. Bei Anfertigung von Stufenschnitten hängen die im einzelnen Schnitt vorwiegend knötchenförmig erscheinenden Bildungen netzförmig untereinander zusammen. Sie entsprechen vollkommen den von Robert Meyer als „Plattenepithelbäumchen" der Uterusschleimhaut beschriebenen und als „Karzinoide" des Korpusendometriums aufgefaßten Bildungen. Bei Silberimprägnationen sind Silberfasern in den Knötchen nicht nachweisbar. An den Paraffinschnitten gelingt auch eine Versilberung der epithelialen Zellen dieser Knötchen nicht (Abb. 2).

Diagnose: Sogenanntes Karzinoid der Uterusschleimhaut („Plattenepithelbäumchen" des Endometrium nach R. Meyer).

Eine klinische Kontrolluntersuchung im Februar 1951 ergab keinen krankhaften Befund. Auch die Periode war völlig normal. Erst im April 1952 wurde die Periode wieder schmerzhaft, stärker, alle 3 Wochen bis zu 8 Tagen anhaltend. Wegen auftretender Zwischenblutungen wurde am 14. 5. 1952, also rund 1½ Jahre nach der ersten Curettage, eine zweite Abrasio vorgenommen.

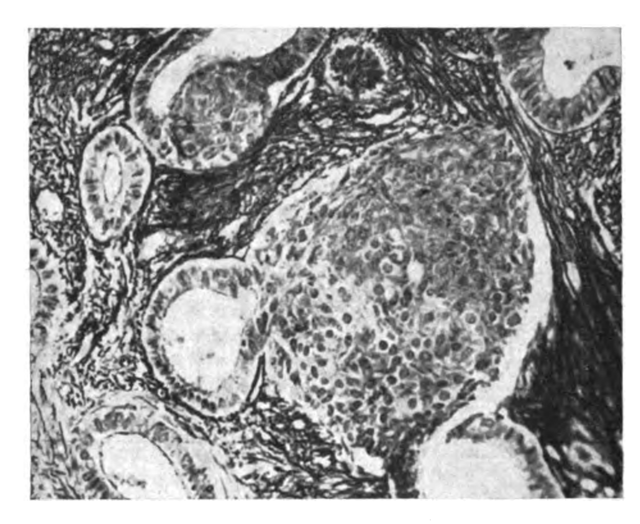


Abb. 2. Dasselbe Präparat. Silberimprägnation Gomori. Keine Silberfasern in den epithelialen Zellknötchen. Mikrophotogramm.

Die mikroskopische Untersuchung (2038/52) hatte folgendes Ergebnis: Drüsenreiche Schleimhautstücke mit reichlichen, etwas unregelmäßig angeordneten Drüsen, deren Zylinderepithel teils ein-, teilweise aber auch mehrschichtig ist und deutliche Proliferationserscheinungen mit gelegentlichen Mitosen aufweist. Das Zylinderepithel geht an vielen Stellen in ziemlich scharf umschriebene, rundliche oder ovale oder auch netzartige, plattenepithelzellähnliche Differenzierungen über, die das Zylinderepithel der Drüse unterbrechen und sich entweder in die Drüsenlumina vorwölben oder andererseits in das zytogene Stroma der Schleimhaut hineinragen (Abb. 3). Nicht selten werden die Plattenepithelknötchen so groß, daß sie die Lumina der Drüsen völlig ausfüllen. Der Befund entspricht sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht vollkommen dem Bilde der Uterusschleimhaut bei der ersten Untersuchung. Im Gegensatz zu den Zylinderepithelien der Drüsenschläuche sind die Zellen der Plattenepithelbäumchen ganz mitosenfrei. Silberimprägnationen sind wiederum negativ. Helle Zellen sind zwischen den Zylinderepithelien wieder deutlich und nicht selten nachweisbar. Ich habe aber, ebenso wie in dem ersten Untersuchungsmaterial, die Entstehung der Plattenepithelzellknötchen aus den „Hellen Zellen" nicht erweisen können. Darauf wird noch einmal zurückzukommen sein.

Diagnose: Sogenanntes Karzinoid der Uterusschleimhaut („Plattenepithelbäumchen" des Endometriums nach R. Meyer).

Nach dieser Curettage kam die Patientin am 5. 6. 1952 noch einmal zur klinischen Nachuntersuchung. Der gynäkologische Befund war vollkommen normal, die jetzt eingetretene Periode beschwerdefrei.

Die nächste klinische Untersuchung erfolgte am 31. 7. 1953, also fast 1¼ Jahre nach der zweiten Abrasio. Der enteneigroße Uterus war anteflektiert, Sondenlänge 8 cm, Cavum glatt, Adnexe o. B. Seit der letzten Abrasio vom 14. 5. 1952 hatte die Patientin ziemlich regel-

mäßig alle 3 Wochen 4 Tage lang menstruiert, zuletzt wieder mit zunehmenden und starken Schmerzen bei sonstigem Wohlbefinden. Hb.: 81%, BSR.: 5/13.

Die mikroskopische Untersuchung (3695/53) ergab folgenden Befund: Es handelt sich jetzt um eine völlig normale Korpusschleimhaut mit mäßig reichlichen, regelmäßig und parallel angeordneten Drüsen, deren Bild der Proliferationsphase entspricht. Helle Zellen sind in gewöhnlicher Anzahl vorhanden. Sekretionszeichen der Drüsen fehlen. Es sind nirgendwo in dem in toto in Paraffin eingebetteten und in Serien aufgeschnittenen Material die in den ersten beiden Untersuchungen vorhanden gewesenen „Plattenepithelbäumchen" nachweisbar.

Diagnose: Normale Korpusschleimhaut. Proliferationsphase.

Fasse ich das Ergebnis der Untersuchungen noch einmal kurz zusammen, so wurden bei einer im Beginn der klinischen Beobachtung 35 Jahre alten Patientin bei zwei in einem zeitlichen Abstand von rund 1½ Jahren vorgenommenen Abrasionen histologisch in quantitativer und qualitativer Hinsicht übereinstimmend die Veränderungen des sogenannten Karzinoids der Korpusschleimhant festgestellt, während eine dritte histologische Kontrolle etwa 1¼ Jahre nach der zweiten Untersuchung ein völlig normales Korpusendometrium mit dem Befunde der Proliferationsphase ergab.

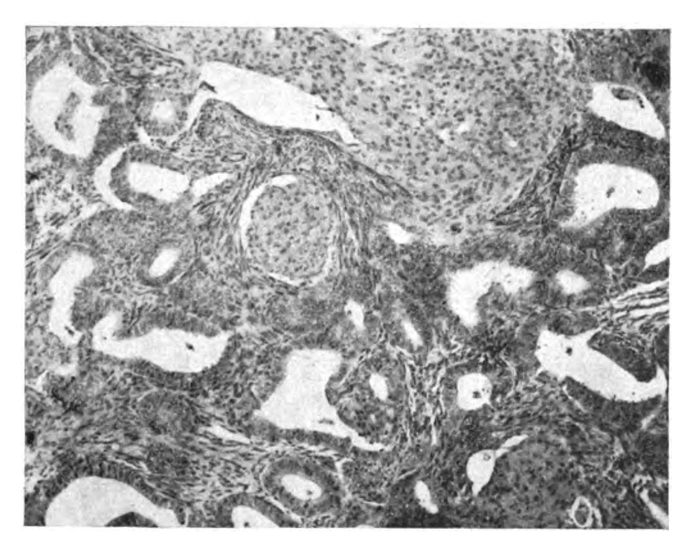


Abb. 3. Dieselbe Patientin, 2. Abrasio. (2038/52). Zahlreiche Plattenepithelzellknötchen in der Korpusschleimhaut. Färbung: Häm.-van Gieson. Mikrophotogramm.

Mitteilungen über Beobachtungen von Plattenepithelknötchen der Korpusschleimhaut liegen im Schrifttum in größerer Zahl vor (Engelhorn, Polano, Sitzenfrey, Hunziker, R. M. Meyer, Tillmanns, Aschheim, Ahlström, Hintze, Goldschmidt, Pistofidis, Pelkonen, Kerger, Bruntsch, Niemeyer, W. Müller). In den Fällen von Engelhorn (1909) und Polano (1910) wurde nach vorausgegangener Abrasio bei den 29 bzw. 42 Jahre alten Patientinnen eine Totalexstirpation vorgenommen. Die histologisch aufgefundenen Plattenepithelnester wurden als Karzinome gedeutet. Das gleiche gilt für den Fall der 43jährigen Patientin, über den Sitzenfrey (1911) berichtete. Hunziker hat fünf Fälle beschrieben, von denen jedoch nur einer, eine 22jährige Patientin betreffend, auch von späteren Autoren als gutartig anerkannt und nach 2 Jahren noch gesund befunden wurde. Die erste gründliche Beschreibung und Deutung der zur Diskussion stehenden Bildungen stammt von Robert Meyer (1922). Er hat die Gutartigkeit der Veränderungen betont und insgesamt über 11 Fälle berichtet. In den vier von Pelkonen (1940) beschriebenen Beobachtungen liegt offenbar die hier zur Rede stehende Veränderung des Endometriums nicht vor. Eine Sonderstellung müßte auch wohl dem von Kerger mitgeteilten Fall einer 50jährigen Patientin zukommen. Er beschreibt (1949) an dem wegen Myom totalexstirpierten Uterus das Bild einer Adenomyosis interna mit

Plattenepithelinseln im Myometrium, die „an einigen Stellen deutlich den Charakter eines Krebses“ aufwiesen. Es wird ausdrücklich betont, daß in der Schleimhaut keine Plattenepithelbäumchen vorhanden gewesen seien.

Klinische Nachuntersuchungen längere Zeit nach der durch histologische Untersuchung gesicherten Diagnose des sogenannten Karzinoids des Uterus liegen in größerer Zahl vor. Hintze hat Beobachtungen mitgeteilt, die nach 3 bzw. 5 Jahren als gesund befunden wurden. Auf der anderen Seite hat er über eine 40jährige Patientin berichtet, bei der die 2. Abrasio 6 Monate nach der ersten Untersuchung erneut den Befund von „Plattenepithelknötchen“ ergab. Es wurde 3 Wochen später eine Totalexstirpation vorgenommen und die Patientin nach weiteren 5 Jahren nachuntersucht und gesund befunden. Es sind aber sonst nur wenige Fälle bekannt, in denen, wie in unserer Beobachtung, das Endometrium in längeren Intervallen histologisch kontrolliert wurde. Eine Mitteilung, bei der die 2. Abrasio rund 1½ Jahre nach der ersten Curettage völlig den gleichen Befund eines ausgebreiteten „Karzinoids“ ergab und in dem dann nach einem weiteren Intervall von 1¼ Jahren die 3. Abrasio kein Rezidiv mehr aufwies, habe ich im Schrifttum nicht feststellen können. Aschheim hat über eine 28jährige Patientin berichtet, bei der

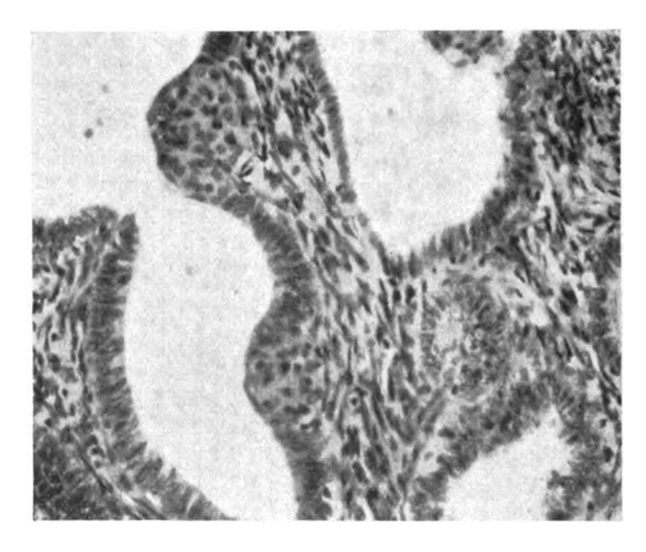


Abb. 4. Dasselbe Präparat wie Abb. 3. Zwei kleine, beginnende Plattenepithelknötchen ohne Helle Zellen innerhalb der Knötchen und innerhalb des benachbarten Drüsenepithels. Mikrophot.

2 Jahre nach der mikroskopischen Diagnose eines Karzinoides des Endometrium der Uterus mit den Adnexen wegen doppelseitiger Pyosalpinx supravaginal amputiert wurde und die histologische Untersuchung jetzt keine Plattenepithelnester mehr enthielt. Die Heilbarkeit dieser Veränderungen durch Curettage ist schon von R. Meyer betont worden.

Wir haben bei früheren Untersuchungen analoger Fälle und im Zusammenhang mit dem oben als Beispiel dargestellten Fall uns schon immer die Frage vorgelegt, ob es überhaupt gerechtfertigt ist, die Plattenepithelbäumchen als „Karzinoide des Uterus“ zu bezeichnen. Feyrter hat das, wenn auch aus anderen Gründen wie wir, ebenfalls in Zweifel gezogen. Er möchte die sogenannten Karzinoide der Gebärmutterschleimhaut nicht „zu den Karzinoiden im engeren Sinne rechnen“. Feyrter definiert die Karzinoide als „gutartige Geschwülste der endokrinen (parakrinen) Helle-Zellen-Organe“. Er bezeichnet sie zugleich als „solide Adenome der peripheren diffusen endokrinen Drüsen“. Es wird dabei ausdrücklich betont, daß die im Uteruskörper vorkommenden sogenannten Karzinoide „keiner endophytischen Sprossung und Abschnürung ihre Entstehung“ verdanken, sondern durch „plumpe Zapfenbildung zum Geschwülstchen“ sich entfalten. Insofern stünden die sogenannten Karzinoide des Uterus in einen Gegensatz zu den übrigen, durch endo-

phytische Sproßbildung entstehenden Karzinoiden. Unsere eigenen Beobachtungen stimmen hinsichtlich der nichtendophytischen Entstehung der Plattenepithelbäumchen des Endometriums mit Feyrter überein. Die Mehrzahl der Plattenepithelnester wächst in unserem Material in die präformierten Drüsenlumina hinein und breitet sich hier aus. Darauf ist von Niemeyer schon hingewiesen worden.

Bezüglich des Ausganges der sogenannten Uteruskarzinoide von den Hellen Zellen des Endometriums drückt sich Feyrter nicht bindend, zumindest nicht einheitlich aus. Er sagt auf der einen Seite, daß die Ableitung der Zellhügel von basilaren Hellen Zellen nicht an allen Stellen „augenscheinlich" sei. Er wolle „deshalb für den Gebärmutterkörper im besonderen die Frage offenlassen, ob das besagte geschichtete Epithel vielleicht auch eine andere Entstehung" haben, „nämlich auch von den gewöhnlichen Zylinderzellen" herstammen könnte. Und wenig später sagt er für die sogenannten Karzinoide der Gebärmutterschleimhaut: „sie nehmen zwar so wie die Karzinoide von den basilaren Hellen Zellen ihres Standortes ihren Ausgang". Wir haben in unserem Material, auch in dem hier beschriebenen, weitgehend in Serienschnitten durchuntersuchten Fall, keine Befunde erheben können, die es uns wahrscheinlich erscheinen ließen, daß die geschichteten Epithel-

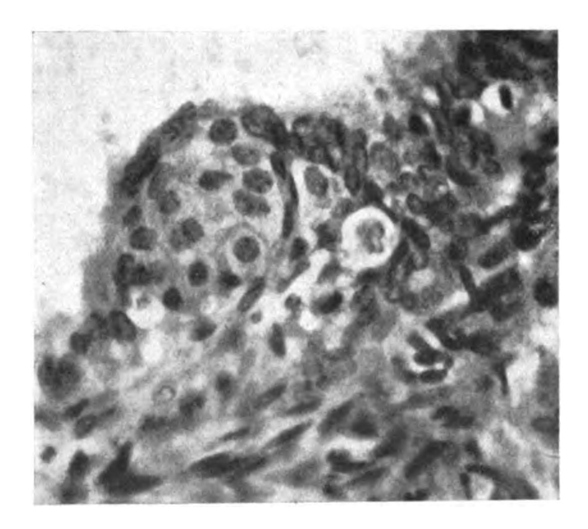


Abb. 5. Die gleiche Patientin (4796/50). Einige Helle Zellen am Rande eines in der Entwicklung begriffenen Plattenepithelknötchens. Mikrophotogramm.

knötchen von den „basilaren Hellen Zellen ihres Standortes ihren Ausgang nehmen" würden. Wenn man zahlreiche Epithelnester, insbesondere die beginnenden Knötchenbildungen, untersucht, so erweisen sich gerade die kleinsten, wohl als beginnende Knötchenbildung zu deutenden Zellnester als völlig frei von hellen Zellen irgendwelcher Art. Man findet auch am Rande solcher Knötchen in den angrenzenden Zylinderepithelien keine Vermehrungen basilarer Heller Zellen (Abb. 4). Nur ein einziges Mal haben wir in der Peripherie eines kleinen, das Zylinderepithel unterbrechenden Plattenepithelknötchens einige helle Zellen gesehen (Abb. 5), von denen es nicht sicher zu entscheiden war, ob sie zu dem Helle-Zellen-System gehören oder nicht. Es schien uns das an dieser Stelle aber doch wahrscheinlich. Aber solche Befunde sind in den beginnenden Knötchenbildungen keineswegs die Regel, sondern sicher große Ausnahmen. Jedenfalls halten wir uns nicht für berechtigt, aus diesem Einzelbefunde zu schließen, daß die Plattenepithelknötchen von den Hellen Zellen abstammten. Man findet wohl häufig, besonders in großen Plattenepithelbäumchen, zunehmende regressive Veränderungen, mit einer Aufquellung des Protoplasmas der Knötchenzellen, wodurch sekundär helle Zellen entstehen, die man mit den Hellen Zellen verwechseln könnte, die aber nicht zu diesem Zellsystem gerechnet werden dürfen und die infolgedessen für die Beurteilung der Genese der Plattenepithel-

knötchen aus dem Helle-Zellen-System keine Bedeutung haben (Abb. 6). Wir müssen hinzufügen, daß wir auch Zellteilungsfiguren in den Hellen Zellen nicht beobachten konnten und möchten deshalb die Frage der Histogenese der Plattenepithelknötchen vorläufig offenlassen, halten aber ihre Genese aus dem Helle-Zellen-System eher für unwahrscheinlich.

Aber auch wenn es erwiesen werden könnte, daß die Plattenepithelbäumchen wirklich aus „Hellen Zellen" entstehen, was Feyrter, wenn ich ihn recht verstehe, auch offenlassen möchte, so würde auch insofern ein Unterschied der sogenannten Karzinoide des Endometriums gegenüber den Karzinoiden anderer Standorte vorhanden sein, als gerade die Umwandlung der Hellen Zellen in ein geschichtetes Epithel eine Besonderheit darstellen würde. Für andere Fundorte der Karzinoide ist ja gerade die Beibehaltung struktureller Besonderheiten der Geschwulstzellen im Vergleich zu ihren Mutterzellen betont worden.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, muß aber an dieser Stelle gesagt werden, daß die sogenannten Karzinoide des Uterus nicht mit den Adenoakanthomen von Novak identisch sind. Novak (1947) und neuerdings Ritchie (1953) erwähnen ausdrücklich, daß das Plattenepithelwachstum in den Adenoakanthomen eine gewöhnlich gutartige

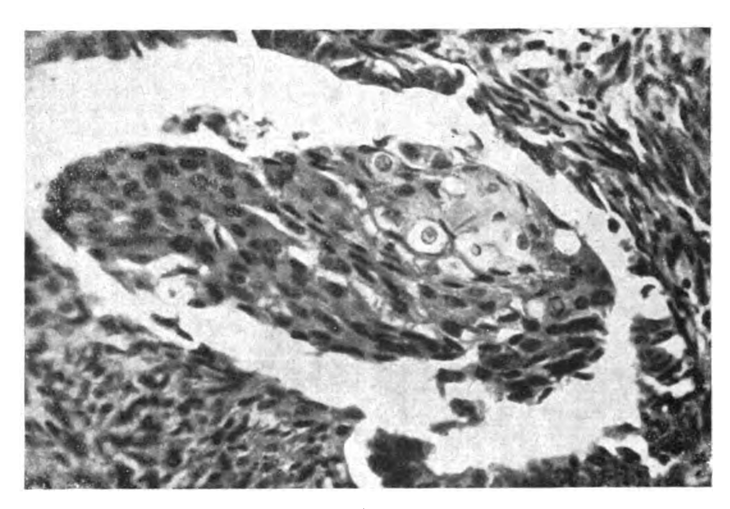


Abb. 6. Dieselbe Patientin (2038/52). Plattenepithelknötchen im Lumen eines Drüsenschlauches mit regressiven Veränderungen und Auftreten heller Zellen, die nicht zum Helle-Zellen-System gehören. Mikrophotogramm.

Begleiterscheinung in einem zylinderzelligen Karzinom darstelle. Wir möchten es daher nicht für gerechtfertigt halten, die Plattenepithelbäumchen nach R. Meyer und die Adenoakanthome von Novak für identische Bildungen zu halten, ebensowenig wie es gerechtfertigt erscheinen könnte, die sogenannten Karzinoide des Korpusendometriums und die Adenokankroide des deutschen Schrifttums zu identifizieren.

Wenn ich oben gesagt habe, daß ich keine Befunde habe erheben können, die es in dem eigenen Material wahrscheinlich machen könnten, daß die sogenannten Karzinoide der Korpusschleimhaut aus dem Helle-Zellen-System des Endometriums histogenetisch abgeleitet werden könnten, und wenn ich weiter darauf hingewiesen habe, daß die Umwandlung des Zylinderepithels der Drüsenschläuche in ein geschichtetes plattenepithelzellähnliches Epithel eine weitere Besonderheit dieses Wachstumsvorganges darstellt, so möchte ich endlich darauf hinweisen, daß auch insofern eine eigentümliche Besonderheit dieser Bildungen darin besteht, daß die Neigung zu einem infiltrierenden Wachstum dieser sogenannten Karzinoide ungewöhnlich geringfügig ist. Ich habe eben schon, wie früher Niemeyer, darauf hingewiesen, daß die wesentliche Wachstumstendenz dieser Epithelkomplexe in die Drüsenlumina hineingeht. Ich kann allerdings Niemeyer nicht folgen, wenn er die geschichteten Epithelknötchen als „Degenerationsprodukte" deutet, die

durch einen Differenzierungsverlust entstehen sollten. Dagegen spricht unseres Erachtens sowohl der morphologische Befund als auch die vorhandene Wachstumstendenz. Aber die Neigung zu einem infiltrierenden Wachstum ist sehr gering. Wenn sie vorhanden ist, so beschränkt sie sich auf das Endometrium. Ein infiltrierendes Wachstum in das Myometrium hinein habe ich nicht gesehen. Ich kann auch im Schrifttum keine Beobachtuggen finden, in denen ein infiltrierendes Tiefenwachstum dieser Plattenepithelbäumchen in das Myometrium hinein beschrieben worden wäre. Gelegentliche Deutungen in dieser Hinsicht im älteren Schrifttum müssen offensichtlich zu den Adenokankroiden gerechnet werden. Die Kenntnis des mangelnden infiltrierenden Wachstums unter Einbeziehung des Myometrium ist, soweit ich sehe, zwar nicht besonders betont worden, aber sie stellt doch keine neue Erkenntnis dar, denn auf diesem mangelnden infiltrierenden Wachstum beruht ja die schon ältere Feststellung R. Meyers, daß die sogenannten Karzinoide des Uterus durch eine Abrasio heilbar sein können.

Wenn man die Entwicklung der Lehre von den sogenannten Karzinoiden überblickt, so kann kein Zweifel daran bestehen, daß für die inzwischen als „Karzinoide" der verschiedenen Standorte bezeichneten Tumoren weder ein einheitliches histogenetisches Prinzip, noch ein einheitliches strukturelles Merkmal der einzelnen Geschwulstzellen innerhalb der Gesamtheit dieser Vorkommnisse angenommen werden kann. Weder die Abstammung von irgendeiner morphologisch besonders charakterisierten Zellart (ältere Literatur bei Oberndorfer), etwa der Genese der Dünndarmkarzinoide aus den Panethschen bzw. den Kultschitzkyschen Zellen (Huebschmann), weder ihre Chromierbarkeit, ihre Argyrophilie oder ihre Argentaffinität, sind allen inzwischen als Karzinoide der verschiedenen Standorte beschriebenen Geschwülsten eigentümlich. Aber auch das Prinzip der Deutung der Histogenese aller „Karzinoide" als Abkömmlinge des Helle-Zelle-Organs einerseits und des endophytischen Wachstums dieser Zellen andererseits ist nicht ohne Schwierigkeiten möglich, denn wir kennen Karzinoide, für die das endophytische Wachstum bis heute noch nicht sicher bewiesen ist, zum Teil nur vermutet wird. Auf der anderen Seite sind auch solche Geschwülste als „Karzinoide" bezeichnet worden, für die die Genese aus dem Helle-Zellen-Organ noch nicht gesichert werden konnte.

Bei dieser Sachlage halte ich es zunächst mit Hamperl für zweckmäßig, die histogenetischen, zellularstrukturellen und formalen Wachstumseigenschaften der Karzinoide der jeweiligen Standorte nicht als die maßgeblichen Faktoren dafür anzusehen, ob eine bestimmte epitheliale Geschwulstart zu den Karzinoiden gerechnet werden kann oder gerechnet werden soll. Ich halte es vielmehr für zweckmäßig, das aus der klinischen und morphologischen Erfahrung abgeleitete biologische Verhalten des Wachstums dieser epithelialen Geschwülste als das verbindende Charakteristikum hinzustellen. Insofern schließe ich mich für die Karzinoide vorläufig der Definition von Hamperl an: „Karzinoide sind gutartige, vorwiegend solide epitheliale Geschwülste mit mehr oder minder ausgeprägtem, infiltrierendem Wachstum."

Diese Definition präjudiziert keine besondere, histologisch zu charakterisierende zellulare Genese. Sie läßt, so lange wir noch nicht für alle Karzinoidvorkommen genügend darüber unterrichtet sind, die Frage des endophytischen Wachstums für die Zuordnung einzelner epithelialer Geschwülste zu den Karzinoiden offen. Daß in dieser Hinsicht unsere Kenntnisse einer weiteren Vertiefung bedürfen, wird auch von Feyrter betont. Die Definition beseitigt aber auch gewisse Inkonsequenzen, die sich aus dem morphologischen Befund einerseits und der Deutung desselben andererseits für manche Standortvariationen ergeben haben. Diese Definition gibt andererseits im Sinne der Entwicklung der Verwendung des Begriffes „Karzinoid" die Möglichkeit, eine Reihe von nach der Erfahrung biologisch gleichwertigen, morphologisch wegen der meist soliden, seltener drüsigen netzartigen Struktur am meisten übereinstimmenden Geschwülste als „Karzinoide" zusammenzufassen.

Mit Feyrter rechnen wir auch die Basaliome der Haut, wie schon Hueck das getan hat, zu den Karzinoiden. Die Frage, ob diesen Geschwülsten eine hämokrine Leistung zugesprochen werden kann, möchten wir vorläufig ebenfalls offenlassen. Wir sind aber der Meinung, daß von dem Gesichtspunkte der Hamperlschen Definition ausgehend,

das Gebiet der gutartigen bzw. relativ gutartigen epithelialen Geschwülste einer neuen Sichtung und Ordnung unterzogen werden sollte. Wir denken dabei daran, daß auch andere, relativ gutartige, mehr oder minder ausgeprägt infiltrierend wachsende Geschwülste, z. B. das Adamantinom oder auch das sogenannte Zylindrom, wenn man von der Hamperlschen Definition ausgeht, mit Recht zu den „Karzinoiden" gerechnet werden könnten oder müßten. Aber auf diesen, sicher noch eine weitere Diskussion auslösenden Fragenkomplex kann und soll in dieser Mitteilung nicht mehr eingegangen werden. Es sollte an dieser Stelle lediglich die Notwendigkeit einer Definition herausgestellt werden, die von einem einheitlichen, für alle Karzinoide geltenden Gesichtspunkt ausgehen muß. Eine solche Definition erscheint um so notwendiger, als mit jeder neuen Begriffsbildung auch die Gefahr einer verschiedenen Verwendung und damit die Gefahr der Verwirrung ansteigt, die sich insbesondere in der Unterhaltung mit dem Kliniker verhängnisvoll auswirken muß. Es sollte mehr denn je unsere Aufgabe sein, zu verhindern, daß einmal geprägte, wenn auch zweifellos nicht glücklich gebildete Begriffe, wie etwa die beiden heute außerhalb der Morphologie immer durcheinandergeworfenen Begriffe des Kankroides einerseits und des Karzinoides andererseits, nicht einheitlich in Klinik und Morphologie gebraucht werden. In diesem Sinne soll dieser kleine Beitrag zum 70. Geburtstag Gg. B. Grubers ein Bemühen unterstreichen, dem unser Jubilar in Wort und Schrift immer wieder seine besondere Aufmerksamkeit zugewendet hat.

Literatur.

Ahlström, Acta gynäk. Scand. **2,** 178 (1923). — **Aschheim,** Arch. gynäk. **120,** 300 (1923). — **Bruntsch,** Z. Geburtsh. u. Frauenheilk. **10,** 1944 (1950). — **Engelhorn,** Beitr. Geburtsh. **13,** 278 (1909). — **Feyrter, F.,** Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. 2. Aufl. Maudrich, Wien-Düsseldorf 1953. — **Goldschmidt,** Z. f. Geburtsh. **113,** 306 (1936). — **Hamperl, H.,** Virchows Arch. **300,** 46 (1937). — **Hintze,** Zbl. Gynäk. **52,** 2209 (1928). — **Huebschmann, P.,** Rév. med. de la Suisse romande **30,** 317 (1910). — **Hueck, W.,** Virchows Arch. **314,** 137 (1947). — **Hunziker,** Frankf. Z. f. Path. **8,** 1 (1911). — **Kerger,** Zbl. f. Gynäk. **71,** 1185 (1949). — **Masson,** Ann. d'Anat. path. **1,** 3 (1924). — Ders., Americ. J. Path. **4,** 181 (1928). — **Meyer, Robert,** Arch. f. Gynäk. **115,** 394 (1922). — **Meyer, Robert,** Z. f. Geburtsh. **71,** 221 (1912). — Ders., in: Henke-Lubarsch, Handb. d. spez. path. Anatomie u. Histologie **VII/1.** Springer-Verlag, Berlin 1930. — **Müller, W.,** Zbl. Path. **87,** 438 (1951). — **Niemeyer,** Zbl. Gynäk. **64,** 129 (1940). — Ders., Arch. f. Gynäk. **172,** 580 (1942). — **Novak, E.,** Gynecological and Obstetrical Pathology. Saunders, Philadelphia and London 1947. — **Oberndorfer, S.,** in: Henke-Lubarsch. IV/3, 814 (1929). — **Pelkonen,** Acta path. Scand. (Kopenhagen) **28,** 1 (1940). — **Pistofidis,** Z. Gynäk. **62,** 2709 (1938). — **Polano,** Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. **67,** 413 (1910). — **Ritchie, G. M.,** J. of Obst. and Gynaec. **60,** 129 (1953). — **Sitzenfrey,** Gynäk. Rundschau **5,** 221 (1911). — **Tillmanns,** Diss. Berlin 1922.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.
Direktor: Prof. Dr. F. Feyrter.)

Über die rhodiochromen chromotropen Stoffe in der Nebenniere unter besonderer Berücksichtigung ihres Vorkommens in den verschiedenen Lebensaltern.

Von **H. Schoen.**

Mit 4 Abbildungen im Text.

Der histochemische Nachweis der rhodiochromen chromotropen Stoffe gelingt bekanntlich nur mit der von Feyrter angegebenen Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung an Schnitten formalinfixierten Gewebes. Die Rhodiochromie ist an das Vorhandensein besonders gearteter zell- und gewebseigener Stoffe lipoidiger und nicht lipoidiger Natur gebunden. Die Differenzierung dieser beiden Stoffgruppen — rhodiochrome chromotrope Lipoide und rhodiochrome chromotrope Stoffe nichtlipoidiger Beschaffenheit — ergibt sich für den Morphologen aus der vergleichenden Betrachtung gewöhnlicher im Einschluß-

verfahren gefärbter Gewebsschnitte mit solchen Präparaten, an denen die Einschlußfärbung nach Vorbehandlung des Gewebes mit fettlösenden Mitteln vorgenommen wird. Feyrter hat stets nachdrücklich betont, daß die lipoidige Natur der rhodiochromen chromotropen Stoffe erst dann gesichert sei, wenn die entsprechende Farbreaktion nach Alkoholvorbehandlung der Gewebsschnitte nicht mehr in Erscheinung tritt; anderseits sei die nichtlipoidige Beschaffenheit eines rhodiochromen Stoffes erwiesen, wenn die Chromotropie auch in alkoholvorbehandelten Schnitten nachweisbar bleibt.

In einer zusammenfassenden Abhandlung (1942) über die chromotropen Lipoide und Lipoproteide hat Feyrter einen Überblick über Verteilung und Vorkommen dieser Stoffe in den „weitverbreiteten einfachen Geweben" und in den „Organgeweben" gegeben. Systematische Untersuchungen über das Vorkommen der chromotropen Stoffe in den einzelnen Organen unter normalen und pathologischen Verhältnissen sind bislang in größerem Umfang nicht durchgeführt worden; lediglich Bienwald und Schulz haben sich ausführlicher mit den rhodiochromen chromotropen Lipoiden in der Hypophyse und im Nebennierenmark beschäftigt.

Hinsichtlich der Nebenniere hat Feyrter kurz ausgeführt, daß die Rinde regelmäßig chromotrope Lipoide enthalte und daß diese Stoffe gesetzmäßig im Mark anzutreffen seien; es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß es notwendig sei, an diesem Organ weitere Untersuchungen vorzunehmen, wobei auf Verbreitung und Vorkommen dieser Stoffe unter normalen und pathologischen Bedingungen in Abhängigkeit von Lebensalter, Jahreszeit und Ernährunglage zu achten sei.

Durch systematische Untersuchungen (Schoen) an einer größeren Zahl von Nebennieren (280 Nebennieren aller Altersklassen aus einem laufenden Sektionsgut) konnte u. a. nachgewiesen werden, daß die rhodiochromen chromotropen Lipoide typische und charakteristische zelleigene Stoffe der Rinden- und Markzellen darstellen und daß sich an ihnen — das gilt vorerst im wesentlichen für die chromotropen Lipoide der Rinde — unter krankhafter Beeinflussung des Organs morphologisch faßbare Wandlungen vollziehen können. Weiterhin konnte die Feststellung getroffen werden, daß in der Rinde und im Mark neben und mit den genannten chromotropen Lipoiden auch chromotrope Stoffe nichtlipoidiger Natur enthalten sind.

Die nachfolgenden Ausführungen werden sich im wesentlichen mit dem Vorkommen und der Verteilung der rhodiochromen Stoffe der Nebenniere in den verschiedenen Lebensperioden beschäftigen.

Bei Feten, Frühgeburten (6. bis 9. Schwangerschaftsmonat) und reifen Neugeborenen lassen sich in der Nebennierenrinde stets rhodiochrome chromotrope Lipoide nachweisen; jedoch scheint der Gehalt der Rinde an diesen Stoffen im ganzen ziemlich spärlich zu sein. Chromotrope Lipoide kommen in der Außenzone der Nebennierenrinde vor allem in den einwärts gelegenen Zellschichten vor; sie sind hier diffus im Zytoplasma der Zellen verteilt oder hüllenartig um sudanophile Fetttröpfchen angeordnet. In den peripheren, unter der Kapsel gelegenen Zellen der Außenzone pflegt die Chromotropie meist zu fehlen. Die Intensität der Farbreaktion kann von Fall zu Fall etwas wechseln. In der breiten Innenzone der Rinde ist die Verteilung der chromotropen Lipoide niemals gleichmäßig ausgeprägt; es wechseln hier vielmehr Bezirke, in denen die Zellformationen eine zarte, teilweise auch deutliche Chromotropie aufweisen, mit Rindenarealen, in denen diese Farbreaktion fehlt. Insbesondere sind die inneren Abschnitte der Rinde, die der sogenannten primären Retikularis angehören, meist frei von chromotropen Lipoiden. In der zentralen Schicht der Rinde finden sich vielfach bei Feten, Frühgeburten und reifen Neugeborenen ungewöhnlich großtropfige und schollige Fetteinlagerungen (Kawamura, Yasukawa); bei der Einschlußfärbung zeigen sich hier, bald mehr bald weniger deutlich, Ablagerungen chromotroper Lipoide, die als braunrot getönte klecksigschollige Massen oder als braunrot gefärbte Hüllen um die großen Fetttropfen angetroffen werden. Bei Frühgeburten und reifen Neugeborenen, die einige Stunden bis 2 Tage nach der Geburt gelebt haben, findet man in der Innenzone der Rinde wiederholt Zellen, die durch ihre auffallend kräftige Chromotropie beeindrucken (Abb. 1). Diese zum Teil stattlichen zum Teil auch etwas geschrumpften Zellen liegen im Verband der Rindenzellen oder imponieren als

Einzelelemente zersprengter bzw. stark gelockerter Zellsäulen und Zellbalken. Die chromotrope lipoidige Masse ist in ihrem Zytoplasma grobkörnig, tropfig oder auch diffus abgelagert; sie kann in manchen Zellen in so kompakter Form enthalten sein, daß die Zelle gänzlich vor ihr eingenommen und der Kern verdeckt wird (Abb. 1). Es handelt sich hier offensichtlich um Rindenzellen, in denen im Zuge regressiver Veränderungen als Ausdruck sich anbahnender Involutionsvorgänge der Innenzone eine besonders starke Anhäufung chromotroper Lipoide Platz gegriffen hat. Die Zellen können gleichzeitig sudanophile Fetttropfen enthalten. Gleichartige Befunde lassen sich vereinzelt auch in der Innenzone der Rinde bei Frühgeburten und reifen Kindern erheben, die bereits vor der Geburt abgestorben waren. Eine Beziehung zwischen dem mengenmäßig schwankendem Auftreten dieser stark chromotropen degenerierten Rindenzellen und anderen pathologisch-anatomischen Befunden hat sich bei den in Frage kommenden Fällen nicht aufdecken lassen.

In der Nebennierenrinde des Säuglings sind die Zellen der sich entfaltenden. bleibenden Rinde und die untergehenden Zellen der Innenzone durch eine deutliche, meist auch ziemlich kräftige Chromotropie gekennzeichnet. In den Zellen der bleibenden Rinde

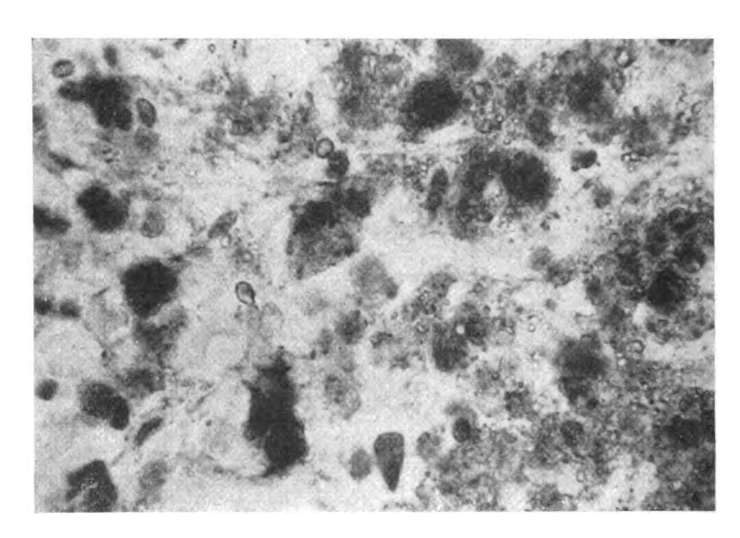


Abb. 1. Stark chromotrope Rindenzellen (in der Abbildung schwarz getönt) bei einem 2 Tage alten Neugeborenen (Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung).

macht sich eine zunehmende Einlagerung chromotroper Lipoide bemerkbar, die in diffuser Verteilung oder als chromotrope Hüllen um dort abgelagerte Fettropfen auftreten. Die Zellen der Innenzone enthalten zu einem großen Teil neben den bekannten Fettstoffen reichlich chromotrope Lipoide (Abb. 2); daneben kommen auch Zellelemente vor, die nur chromotrope lipoidige Stoffe oder nur sudanophile Fette aufweisen.

Nach Abschluß der Involutionsvorgänge der Nebennierenrinde (Ende des 1. Lebensjahrs) sind die Zellen der säulenartig gegliederten Rinde neben ihrem Gehalt an bekannten Fetten durch eine gleichmäßige Rhodiochromie charakterisiert, die das Vorhandensein chromotroper Lipoide im Zytoplasma der Rindenzellen bekundet. Zwischen den Faserformationen der Markkapsel zeigen sich einzelne große oder mehr schlanke und zusammengepreßte Zellen mit chromotropen lipoidigen Stoffen, die offenbar restliche Anteile der abgebauten Rinde bzw. mesenchymale Speicherzellen darstellen. Im Kindesalter gehören die rhodiochromen chromotropen Lipoide zum gewöhnlichen stofflichen Bestand der Zellen der Zona fasciculata der Nebennierenrinde.

Beim Erwachsenen (20. bis 50. Lebensjahr) läßt sich über die Verteilung und das Vorkommen der rhodiochromen chromotropen Lipoide in den drei Zonen der Nebennierenrinde folgendes aussagen: Die Zellen der Z. glomerulosa erscheinen meist zart rötlich angefärbt; die chromotrope Reaktion ist hier nicht überall gleichmäßig stark ausgeprägt.

In der Z. fasciculata enthalten die Rindenzellen neben den langläufig bekannten Fetten regelmäßig chromotrope Lipoide in diffuser und klecksig-fleckiger Verteilung oder nach Art chromotroper Hüllen um tropfig abgelagerte Fettstoffe. In den äußeren zwei Drittel der Z. fasciculata wird die chromotrope Reaktion der Rindenzellen bei Einschlußfärbung in ein Weinsteinsäure-Thionin-Gemisch praktisch an allen Stellen sichtbar; im inneren Drittel der Z. fasciculata können bereits gewisse Schwankungen im Ausfall der Farbreaktion an den einzelnen Zellelementen beobachtet werden. In der Z. reticularis finden sich chromotrope Rindenzellen in wechselnder Zahl, wobei sich meist stärkere Unterschiede im Ausfall der chromotropen Reaktion ergeben.

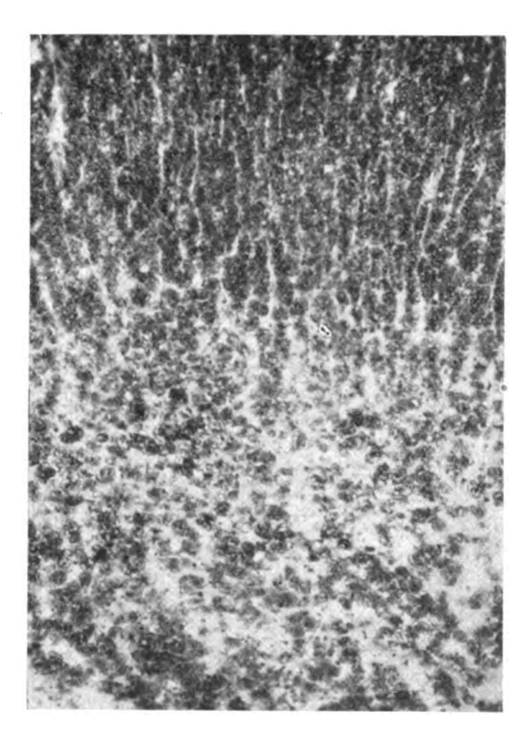


Abb. 2. Nebennierenrinde eines 1 ½ Monate alten Säuglings. Die chromotropen Zellen der bleibenden Rinde und der Involutionszone in der Abbildung dunkelgrau getönt (Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung).

In alkoholvorbehandelten Gewebsschnitten, die bei den durchgeführten Untersuchungen stets zum Vergleich herangezogen wurden, bleibt die chromotrope Reaktion an den Rindenzellen aus; die stofflichen Träger (besonders geartete Lipoide) der rhodiochromen Chromotropie werden durch Alkohol aus dem Gewebe der Nebennierenrinde herausgelöst. Über die nichtlipoidigen chromotropen Stoffe, die sich bei Einschlußfärbung in diesen Gewebsschnitten im Zwischengewebe, in Leukozyten, monozytoiden Zellen und Kapillarendothelien darstellen lassen, ist bereits an anderer Stelle berichtet worden (Schoen). Die meist grellrote Chromotropie des Stützgewebes und der ungeformten zwischenzelligen Masse ist eine besonders auffällige und nahezu regelmäßige Erscheinung in der Außenzone der fetalen und Neugeborenen-Nebennierenrinde. Bei Frühgeburten kann man in der Außenzone der Nebennierenrinde oftmals gröbere Lückenbildungen beobachten, die mit einer rot gefärbten Masse nach Art eines chromotropen Ödems angefüllt sind. Auch im Säuglings-, Kinder- und Erwachsenenalter kommen in der äußeren Schicht der Nebennierenrinde nichtlipoidige chromotrope Stoffe als Bestandteile der Grundsubstanz des Stützgewebes vor.

Durch die Untersuchungen von Feyrter und Schulz am Nebennierenmark ist schon seit längerem bekannt, daß die Markzellen gesetzmäßig chromotrope Stoffe lipoidiger Beschaffenheit enthalten. Schulz hat diese Verhältnisse an der Nebenniere des Menschen und vieler Tierarten eingehend studiert. Die Untersuchungsergebnisse von Feyrter und Schulz konnten bei der Überprüfung einer größeren Zahl menschlicher Nebennieren grundsätzlich bestätigt werden. Das Zytoplasma der Markzellen erscheint bei der gewöhnlichen Einschlußfärbung in ein Weinsteinsäure-Thionin-Gemisch stets rosarot bis kräftig rot gefärbt; die chromotrope Masse wird meist in diffuser oder wolkiger Verteilung (Abb. 3) seltener in körniger Form angetroffen. Gewisse Schwankungen in der Farbintensität können von Stelle zu Stelle in den Zellformationen der Marksubstanz vorkommen. Stärkere Unterschiede hinsichtlich des Ausfalls der chromotropen Reaktion an den Markzellen ergeben sich im Markgewebe von Feten, Frühgeburten und reifen Kindern; hier zeigen sich regelmäßig unter den Markzellen Elemente mit deutlicher, abgeschwächter und auch fehlender Chromotropie; ein Befund, der offenbar mit dem wechselnden Gehalt der Markzellen an rhodiochromen chromotropen Stoffen zusammenhängt; in ihrer sonstigen gestaltlichen

Prägung bieten diese Zellen untereinander keine auffälligen Abweichungen. Die im Markgewebe von Feten, Frühgeburten und reifer Neugeborener eingestreuten Sympathogonien sind stets frei von chromotropen Stoffen; das gleiche gilt für die sympathischen Ganglienzellen des Nebennierenmarks, deren Zytoplasma immer auffallend blau gefärbt erscheint.

Die lipoidige Natur der chromotropen Stoffe in den Markzellen geht aus ihrem Verhalten gegenüber den gebräuchlichen fettlösenden Mitteln hervor (Schulz), die diese Stoffe aus dem Zytoplasma der Markzellen herauszulösen vermögen. In alkoholvorbehandelten Gewebsschnitten bleibt die chromotrope Reaktion im allgemeinen aus. Bei einer neuerdings durchgeführten Untersuchung (Schoen) des Nebennierenmarks im Verfahren der Einschlußfärbung an gewöhnlichen Gefrierschnitten und an alkoholvorbehandelten Schnitten zeigte sich jedoch, daß im Nebennierenmark bei manchen der untersuchten Fälle (ohne erkennbare Beziehung zu bestimmten Krankheitszuständen) einzelne bis mehrere

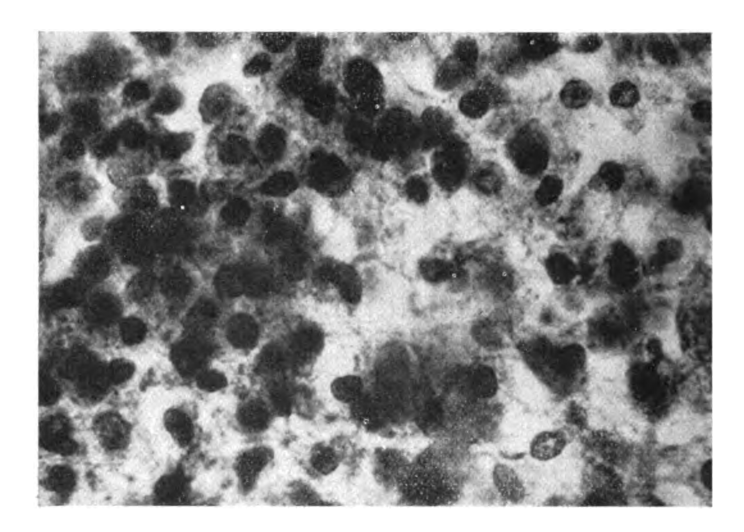


Abb. 3. Nebennierenmark einer Frühgeburt (Mens VIII). Das rhodiochrome Zytoplasma in der Abbildung zart grau bis dunkelgrau getönt (Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung).

Zellen vorhanden sind, die ihre Chromotropie auch nach Alkoholvorbehandlung des Gewebes bewahren; es müssen demnach in diesen Zellen andersgeartete chromotrope Stoffe als die bislang bekannten rhodiochromen chromotropen Lipoide enthalten sein. Ob diese Zellen mit „alkoholfester" rhodiochromer Chromotropie etwa in der Marksubstanz jeder Nebenniere aufzufinden sind, ist vorerst noch ungewiß; zur Klärung dieser Frage müßten eigens darauf abgestellte Untersuchungen des Nebennierenmarks in Stufenschnitten durchgeführt werden. Eine Tatsache läßt sich aber aus der Sichtung des bisher vorliegenden Materials herausstellen: Im Markgewebe von Feten, Frühgeburten (6. bis 9. Schwangerschaftsmonat) und reifer Neugeborener lassen sich diese Zellen auffallend häufig und in manchen Fällen auch besonders zahlreich nachweisen. Die „alkoholfeste" chromotrope Masse — meist durch grellrote Farbtöne ausgezeichnet — tritt in den Markzellen in der gleichen Verteilung und Anordnung auf wie die alkohollöslichen rhodiochromen, chromotropen Stoffe (Abb. 4). Im ganzen gesehen muß man also im Markgewebe mit dem Vorkommen zweier Zelltypen rechnen, die trotz anscheinend morphologischer Übereinstimmung durch unterschiedlich beschaffene chromotrope Stoffe gekennzeichnet sind. Diese Feststellung ist insofern von Interesse, als neuerdings auch von anderer Seite auf die Existenz zweier differenter Zelltypen im Nebennierenmark verschiedener Tiere hingewiesen wurde, die sich mit besonderen Färbemethoden erfassen lassen und von denen vermutet wird, daß die eine Zellsorte für die Adrenalinbildung in Frage kommt, während die andere möglicherweise als Arterenolbilder anzusprechen ist (Bänder).

Nach Feyrter besteht das Wesen der Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung in „einer rationierten Färbung mit einer nach oben zu begrenzten Farbstoffmenge". Für das Gelingen der Einschlußfärbung zur Darstellung der chromotropen Stoffe muß das zu untersuchende Gewebe der Einwirkung von Formalin ausgesetzt gewesen sein. Die metachromasierenden Stoffe werden erst durch Formalinfixierung, die eine Ansäuerung des Gewebes herbeiführt (Spatz, Zeiger), in einen für den Angriff des basischen Farbstoffs (Thionin) reaktionsfähigen Zustand versetzt. Die bei der gewöhnlichen Einschlußfärbung nachweisbaren alkohollöslichen rhodiochromen Stoffe sind, wie aus den Untersuchungen von Feyrter Bienwald, Schulz und Brante hervorgeht, besonders geartete Lipoide; nach Feyrter handelt es sich offenbar um zuckerhaltige Lipoide. Dieser Ansicht hat der schwedische

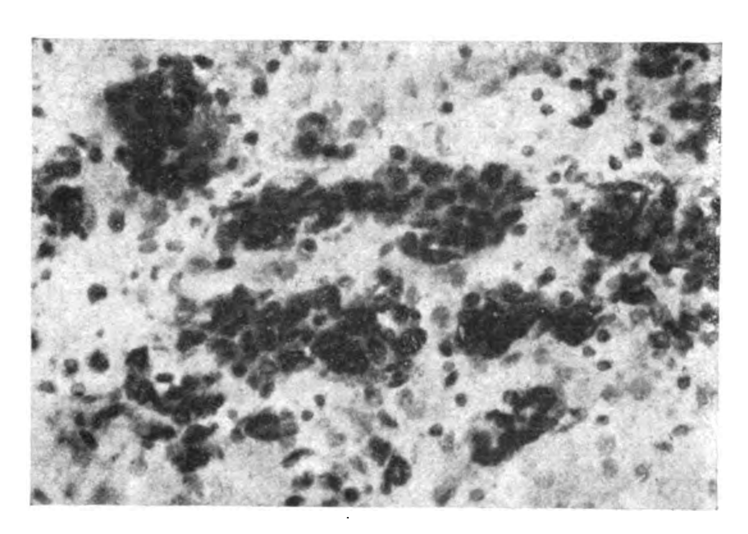


Abb. 4. Nebennierenmark einer Frühgeburt (MensVIII). Die chromotrope Masse des Zytoplasmas der Markzellen in der Abbildung grau bis dunkelgrau getönt (Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung nach Alkoholvorbehandlung).

Lipoidchemiker Brante auf Grund seiner histologischen und chemischen Studien an Fällen von Gargoylismus neuerdings sehr entschieden zugestimmt. Die „alkoholfesten" nichtlipoidigen chromotropen Stoffe sind sehr wahrscheinlich ebenfalls kohlenhydrathaltige Stoffkomplexe (nach Feyrter möglicherweise sogenannte hypazide Mukopolysaccharide).

Im Falle der Nebenniere läßt sich vom morphologischen Standpunkt über Vorkommen und Verteilung der hier erwähnten rhodiochromen, chromotropen Stoffe folgendes aussagen:

Die Nebennierenrinde enthält in jedem Lebensalter rhodiochrome chromotrope Lipoide, die als gewöhnliche Bestandstoffe der Rindenzellen zu gelten haben. Chromotrope Stoffe nichtlipoidiger Natur kommen in der Rinde praktisch nur in der Grundsubstanz des Stützgewebes und in der ungeformten zwischenzelligen Masse vor.

Die Zellen der Marksubstanz sind regelmäßig durch ihren Gehalt an rhodiochromen chromotropen Lipoiden gekennzeichnet. Darüber hinaus lassen sich im Markgewebe auch Zellen mit chromotropen Stoffen nicht lipoidiger Natur nachweisen, die vor allem im Nebennierenmark von Feten, Frühgeburten und reifen Neugeborenen besonders häufig und reichlich angetroffen werden.

Literatur.

Bänder, A., Verh. Anat. Ges. Kiel 1950. — **Bienwald, F.,** Virchows Arch. **303,** 576 (1939). — **Brante, G.,** Fette u. Seifen 53. Jg. Heft 8, S. 457. — **Feyrter, F.,** Z. mikrosk. anat. Forschg **51,** 610 (1942). — **Kawamura, R.,** Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — **Schoen, H.,** Verh. d. Dtsch. Ges. Path. Marburg, 1953. — **Schulz, F.,** Beitr. path. Anat. **101,** 32 (1938). — **Spatz, H.,** Verh. path. Ges. 19. Tagg. — **Yasukawa,** Endokrinologie, **14,** 3 (1934). — **Zeiger, K.,** Physikochemische Grundlagen der histologischen Technik. Dresden u. Leipzig 1938.

(Aus dem Pathologischen Institut der Westfäl. Wilhelms-Universität zu Münster.
Direktor: Prof. Dr. med., Dr. med. dent. h. c. Herbert Siegmund.)

Zur Histogenese des Phäochromoblastoms.

Von **Norbert Schümmelfeder.**

Mit 5 Abbildungen im Text.

Vom chromaffinen System und dem Sympathikus ausgehende Geschwülste haben wegen ihrer Besonderheiten immer weitgehende Beachtung gefunden, und doch konnte noch im Jahre 1924 J. W. Miller (1) betonen, daß Geschwülste des chromaffinen Gewebes, die von den zwischen Sympathogonien und Phäochromozyten stehenden Phäochromoblasten abzuleiten wären, vorläufig als „theoretische Konstruktionen" anzusehen seien. Die damit ausgesprochene Behauptung, derartige Tumoren müßten eines Tages zur Beobachtung kommen, bestätigte sich in der Folgezeit. So beschrieben wohl als erste Nordmann und Lebküchner (2) im Jahre 1931 ein vom Grenzstrang ausgehendes Phäochromoblastom von eindeutig malignem Charakter. Seither kamen zwar weitere derartige, meist vom Mark der Nebennieren ausgehende Tumoren zur Beobachtung [vgl. z. B. Chamovitz und Fanger (3), Weber (4), Sack (5)], doch stellen sie immer noch eine Seltenheit dar, so daß es sich verlohnt, jeden Fall eingehend zu untersuchen. Eine eigene Beobachtung gibt uns willkommene Gelegenheit, nicht nur einen kasuistischen Beitrag zum Vorkommen seltener Geschwulstformen und deren Zellaufbau zu liefern, sondern an Hand der Besonderheiten dieser Neubildung Stellung zu nehmen zu Fragen über Wesen und Bedeutung der Zelldifferenzierung in Geschwülsten überhaupt.

Anamnese:

54 Jahre alter Mann, der 1940 mehrere Wochen wegen Herzkranzgefäßkrämpfen in ärztlicher Behandlung stand. Während einer 1950 erfolgten Krankenhausaufnahme wegen Schmerzen im rechten Oberbauch, die zunächst auf die Gallenblase bezogen wurden, konnte im Spitzenfeld der linken Lunge eine tumorverdächtige Verschattung festgestellt werden. Blutsenkungsgeschwindigkeit 73/105 mm nach Westergreen. Blutdruck 120/80 mm Hg. Während der Krankenhausbehandlung traten zunehmende Ödeme an beiden Beinen in Erscheinung. Unter zunehmendem Kräfteverfall und langsam stärker werdender Kreislaufschwäche erfolgte etwa 3 Monate nach Beginn der Oberbauchbeschwerden der Tod.

Ergebnis der Obduktion:

J. B. (Sekt.-Nr. 138/50.) Infiltrierend und destruierend wachsender, kindskopfgroßer, zentral weitgehend zerfallener, dem oberen Pol der rechten Niere aufsitzender und von dieser nicht scharf abgrenzbarer Tumor von prall-elastischer Konsistenz, der einerseits bis zur Unterfläche des rechten Leberlappens, in welchen der Tumor besonders in der Umgebung der Pfortader infiltrierend eingewachsen war, und andererseits nach unten bis zur Hilusgegend der rechten Niere reichte. Umwachsung des erweiterten rechten Nierenbeckens mit Geschwulstgewebe. Ummauerung der Aorta abd. nach ihrem Durchtritt durch das Zwerchfell in einer Länge von etwa 15 cm durch Tumorgewebe und durch von diesem nicht scharf abgrenzbaren, vergrößerten Lymphknoten unter erheblicher Einengung der Gefäßlichtung. Vollständige Ausfüllung der rechten Vena renalis, der Vena cava abd. und der Pfortader mit Geschwulstthromben. Tumormetastase im linken Lungenoberlappen mit Übergreifen auf die Umgebung und Durchwachsung der vorderen Thoraxwand sowie Ummauerung der Art. subclavia sin. mit Geschwulstgewebe. Arteriosklerose und schwere ulzeröse Atheromatose der Aorta abd., wobei der vom Tumorgewebe ummauerte Bereich besonders stark betroffen ist. Arteriosklerose der Extremitätengefäße und der Koronararterien. Hyalinose der Nieren-, Milz- und Leberarterien und -arteriolen. Mäßige, allseitige Hypertrophie des Herzens (400 g). Dilatation der Herzhöhlen. Ödeme an beiden



Unter- und Oberschenkeln. Stauungsblutüberfülle von Milz und Leber. Zentrale Leberläppchennekrosen. Geringe arteriosklerotische Schrumpfung beider Nieren. Herdpneumonien in beiden Lungenunterlappen mit geringer fibrinöser Pleuritis. Atrophische Gastritis (klinisch: Anazidität). Chronische Cholezystitis mit Cholelithiasis (ein kirschgroßer Cholesterin-Pigment-Stein).

Zur weiteren Bestimmung der Geschwulst wurde 1. eine eingehende histologische Untersuchung (Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, Giemsa, van Gieson, Masson, Azan, Karbolfuchsin, Markscheidenfärbung nach Weigert-Kulschitzky, Silberimprägnationen nach Gömöri und nach Holmes), 2. chemische und histochemische Reaktionen sowie 3. der Nachweis von blutdrucksteigernden Substanzen des Komplexes Adrenalin-Arterenol mit biologischer Methodik durchgeführt. Bei letzterer wurde aus äußeren Gründen auf eine Differenzierung der beiden Substanzen verzichtet.

Ergebnis der histologischen Untersuchungen:

Die Geschwulst wird an ihrer freien Oberfläche begrenzt von einer derben, bis zu 5 mm dicken Kapsel aus kernarmen Bindegewebe mit groben, hyalin verquollenen, längsverlaufenden Fasern, zwischen denen an einzelnen Stellen infiltrierend Geschwulstgewebe, dessen Zellen vielfach nekrotisch sind, in bandartigen, epithelähnlichen Zügen vorwächst. An einzelnen Stellen werden die Faserzüge der Kapsel durch knotenförmig angeordnetes Tumorgewebe auseinandergedrängt. In der Kapsel verlaufen besonders am oberen Geschwulstpol zahlreiche, vorwiegend

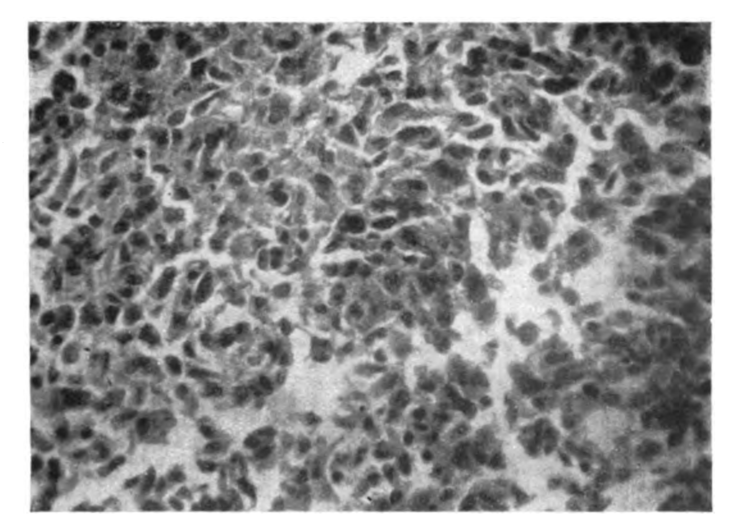


Abb. 1. Vorwiegend aus Phäochromoblasten bestehender Geschwulstbezirk.

markhaltige Nerven. Die sehr dünnwandigen Venen der Kapsel sind in vielen Fällen von Geschwulstgewebe erfüllt, gelegentlich kann man in entsprechenden Schnittpräparaten Geschwulsteinbrüche in größere Kapselvenen feststellen. Die meist dickwandigen kleineren Arterien der Kapsel grenzen zwar oft unmittelbar mit ihrer Adventitia an Tumorgewebe, sind in ihrem Lumen jedoch frei von Geschwulstzellen. Gegen die Leber ist an einzelnen Stellen ebenfalls eine bindegewebige Tumorkapsel vorhanden, doch wächst sonst die Geschwulst ohne Bildung einer ausgesprochen bindegewebigen Membran unmittelbar in Leber, Niere, Skelettmuskel und Fettgewebe infiltrierend und destruierend ein. Im Fettgewebe schieben sich die Tumorzellen zunächst zwischen die Fettzellen, drängen diese auseinander und erst später erfolgt eine Auflösung derselben. Bei dem infiltrierenden Wachstum der Geschwulst in die Skelettmuskulatur bleiben einzelne Muskelzellen lange erhalten. In einem Präparat aus dem hinteren, paravertebralen Bereich der Geschwulst findet sich ein guterhaltenes sympathisches Ganglion von typischem Aufbau und mit morphologisch unveränderten, zum Teil pigmentierten Ganglienzellen. Das Tumorgewebe grenzt unmittelbar an die äußere, bindegewebige Umhüllung des Ganglions und der zu- und abführenden Nervenstränge. Ein Einbruch in diese bindegewebige Kapsel kann an keiner Stelle aufgefunden werden. Diese Tatsache dürfte wohl zwingend darauf hinweisen, daß es sich hier nicht um tumoreigene Ausdifferenzierungen, sondern um ein echtes, vom Tumor unabhängiges Ganglion des Grenzstranges handelt, welches lediglich vom Geschwulstgewebe umwachsen wurde. In der Leber werden die Leberzellbalken zunächst von Geschwulstgewebe umwachsen, dann erst erfolgt ein Untergang der Leberzellen selbst. Einzelne Leberzellen mit allen Zeichen des Zellunterganges finden sich noch bis tief in das Geschwulstgewebe hinein. Da das Bindegewebsgerüst der Glissonschen Scheiden offensichtlich der Zerstörung gegenüber widerstandsfähiger als das Parenchym ist, werden gelegentlich läppchenartige Tumorknoten in

diesen Bereichen festgestellt. In der rechten Niere schiebt sich das Geschwulstgewebe zungenartig gegen das Nierenparenchym vor. An verschiedenen Stellen ist es dabei zur Ausbildung eines zwischengeschalteten, hyalin verquollenen Bindegewebes gekommen, ohne daß aber eine eigentliche Geschwulstkapsel entstanden wäre. An anderen Stellen wächst das Tumorgewebe unter Zerstörung des Nierenparenchyms unmittelbar in die rechte Niere vor. Auch hier erfolgt das infiltrierende Wachstum zunächst vorwiegend im Zwischengewebe unter Auseinanderdrängung des bindegewebigen Gerüstes. Infolgedessen können noch mitten im Geschwulstgewebe einzelne, verhältnismäßig wenige Zeichen einer Schädigung aufweisende Glomeruli und Tubuli gefunden werden.

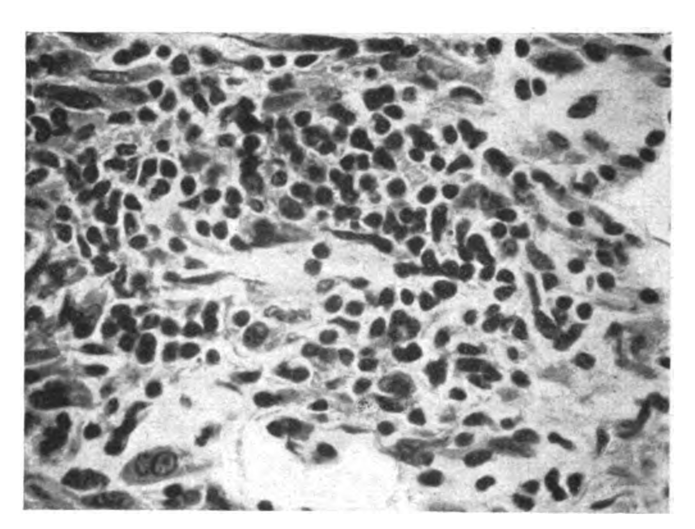


Abb. 2. Sympathogonien in der Umgebung einer Kapillare.

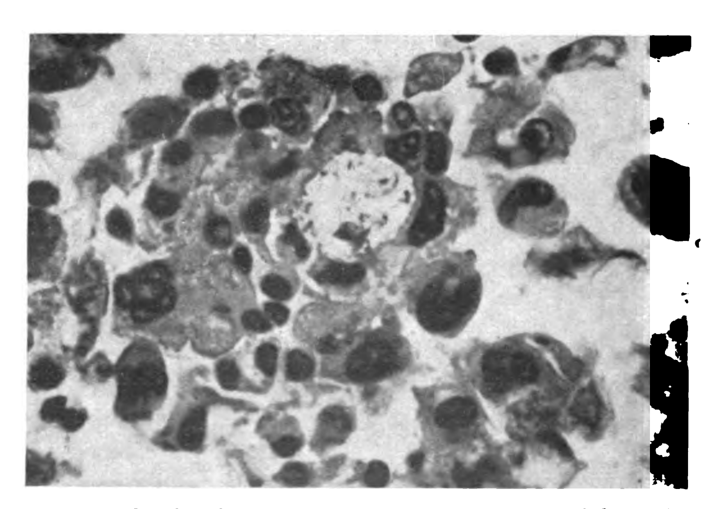


Abb. 3. Polymorphe Geschwulstzellen, die einen mit lockerer, eosinophilen färbbarer Masse angefüllten Hohlraum umgeben.

Das feingewebliche Bild des eigentlichen Geschwulstparenchyms ist außerordentlich vielgestaltig. Abgesehen von zahlreichen, nekrotischen, zum Teil mit älteren und frischeren Blutungen durchsetzten Partien ist das Gewebe des Primärtumors überwiegend aus charakteristischen polymorphen Zellen (Phäochromoblasten) zusammengesetzt. Typische und atypische Mitosefiguren sind nicht selten. Die Mehrzahl der Zellen ist vieleckig, mit eosinophilem, häufig feingranuliertem Protoplasma (Abb. 1), das keine mit der Methylgrün-Pyronin-Färbung nachweisbaren Ribonukleoproteide enthält. In diesen Zellen sind die Kerne meist oval, oft seitlich eingedellt und mit nicht ganz glatter Kernmembran versehen. Die Anfärbung der Kerne mit Hämatoxylin ist unterschiedlich, in ihnen lassen sich ein bis zwei Kernkörperchen feststellen

Auch in ihrer Größe sind die Kerne sehr unterschiedlich. Einzelne, sehr große Zellen besitzen einen großen, oft ganz bizarr geformten Kern, der häufig mehrere Kernkörperchen aufweist. Vereinzelt kommen ganz monströse einkernige Riesenzellen vor. Kleinere, meist chromatinreiche Kerne liegen gelegentlich dicht beisammen in einem gemeinsamen Zytoplasma, so daß der Eindruck vielkerniger Riesenzellen entsteht. Einzelne, mit kleineren Kernen versehene Zellen, aber häufiger solche mit bizarren Riesenkernen zeigen ein oder zwei breite, plumpe Zytoplasmafortsätze. An einigen Stellen des Tumors finden sich Anhäufungen runder Zellen mit

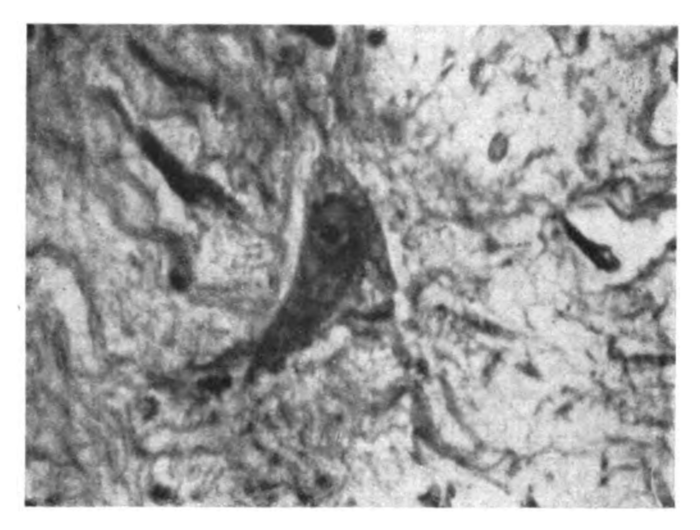


Abb. 4. Ganglienzelle mit neuriten- und dendritenartigen Fortsätzen.

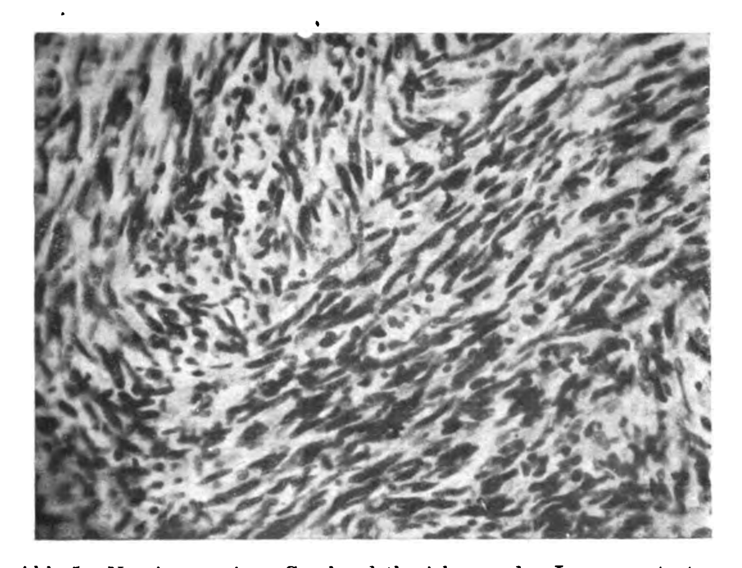


Abb. 5. Neurinomartiger Geschwulstbezirk aus der Lungenmetastase.

schmalem, teils eosinophilem, teils basophilem Zytoplasmasaum und rundlichen, stark gefärbten Kernen, die morphologisch Sympathogonien außerordentlich ähneln. Diese Zellen liegen meist in der unmittelbaren Umgebung von kleinen Blutgefäßen, die nur aus einem dünnen Endothelrohr bestehen (Abb. 2). Vereinzelt liegen zwischen diesen Zellen geringfügig größere, mit etwas breiterem Zytoplasmasaum versehene Zellen mit runden, heller gefärbten Kernen. Wir fassen derartige Zellen als Sympathoblasten auf. Das Zytoplasma der basophilen Sympathogonien ist reich an Ribonukleoproteiden, die sich mit Pyronin stark anfärben und durch das Ferment Ribonuklease (Brachet-Test) herausgelöst werden. An nur wenigen Stellen der Geschwulst findet sich eine kranzförmige Anordnung teils rundkerniger, teils polymorpher Zellen um einen mit einer homogenen oder fädigen, eosin- und fuchsinfärbbaren Masse locker angefüllten Hohl-

raum (Abb. 3). Ähnliche Bildungen, die jedoch meist von einem Symplasma mit rundlichen Kernen umgeben sind, enthalten Zelltrümmer mit deutlich nachweisbaren Chromatinresten. Während in einigen Teilen der Geschwulst die beschriebenen pleomorphen Zellen verhältnismäßig dicht aneinandergelagert sind, erscheint an anderen Stellen der Zellverband aufgelockert und mit einer zwischenzelligen, fädigen, lockeren, im Hämatoxylin-Eosin-Präparat strukturlosen, eosinfärbbaren Masse durchsetzt. Im oberen Pol der Geschwulst finden sich besonders reichlich den Sympathogonien und Sympathoblasten ähnliche Zellen, andererseits aber auch größere, protoplasmareiche, mit mehreren, meist spitz zulaufenden Zytoplasmafortsätzen versehene, oft leicht basophile Zellen mit häufig blasigem, schwach färbbarem Kern, der ein deutliches, größeres Kernkörperchen besitzt (Abb. 4). Man muß diese Zellen wohl als Zerrbilder von Ganglienzellen ansprechen. Bei der Silberimprägnation nach Holmes zur Darstellung von Neurofibrillen weisen diese Zellen feinste, tiefschwarze Granula auf, die sich in das Zytoplasma der Fortsätze hinein erstrecken. Neben diesen Ganglienzellen zeigen sich meist in den gleichen Geschwulstpartien protoplasmareiche, ebenfalls vorwiegend basophile Zellen von langgestreckter Form mit länglichen Kernen, die an Schwannsche Zellen erinnern. Abgesehen von der derben Kapsel und einigen gelegentlich vorkommenden breiteren, zellarmen Bindegewebszügen mit hyalinen Fasern ist das bindegewebige Gerüst der Geschwulst außerordentlich zart. Feinste, nach Gömöri silberimprägnierbare Fasern umspinnen Gruppen von nur wenigen Zellen, so daß gelegentlich ein alveolärer Aufbau des Geschwulstparenchyms gegeben ist. Außerordentlich selten sind Pigmente in Gestalt feiner, brauner Schollen, die meist frei im Geschwulststroma außerhalb von Zellen gelegen sind, aufzufinden. Im chromierten Material lassen sich ganz vereinzelt braune, kleinere und größere, tropfenartige und schollenförmige Gebilde nachweisen, die zum Teil in Gefäßlichtungen liegen. Diffuse Zelleinschlüsse [Nordmann und Lebküchner (2)] und die den Phäochromozytomen anscheinend eigentümlichen, rötlich-braun färbbaren Scheiben sind außerordentlich selten.

In den meisten Anteilen der in dem Oberlappen der linken Lunge gelegenen Metastase entspricht das feingewebliche Bild dem des Primärtumors, wenn auch im Verhältnis zum erhaltenen Geschwulstgewebe nekrotische Bezirke zurücktreten. Einzelne Teile dieser Metastase bestehen fast ausschließlich aus ineinander verflochtenen, bandartigen Zügen langgestreckter Zellen mit länglich ovalen Kernen (Abb. 5), so daß der Eindruck eines Neurinoms oder Spindelzellensarkoms an diesen Stellen erweckt werden kann. Der morphologische Gegensatz zwischen den verschiedenen Geschwulstformationen kommt dann am besten heraus, wenn diese aus neurinomartigem Gewebe bestehenden Anteile durchzogen werden von Blutgefäßen, die mit locker gelagerten, pleomorphen Geschwulstzellen gefüllt sind. An der Grenze zum erhaltenen Lungengewebe ergibt sich dadurch ein eigenartiges Bild, daß offensichtlich die einzelnen Lungenalveolen früher mit Geschwulstgewebe angefüllt werden, als die Infiltration des Alveolargerüstes erfolgt. Es ergibt sich so im Geschwulstgewebe selbst eine Imitation des Alveolargerüstes.

Auch in den Tochtergeschwülsten der paraaortalen Lymphknoten treten Nekrosen weitgehend zurück. Fast ausschließlich bestehen die Anteile des Geschwulstparenchyms hier aus verhältnismäßig dicht aneinandergelagerten pleomorphen Zellen, wie sie auch im Haupttumor vorherrschen.

Die Geschwulstzylinder in Vena cava abd. und Vena renalis bestehen aus einem lockeren Parenchym mit charakteristischen polymorphen Zellen. Zwischen diesen finden sich ganz vereinzelt rundliche, scheibenartige, homogene oder leicht granulierte, stark eosingefärbte Gebilde, deren Durchmesser unterschiedlich ist, aber bis zum dreifachen Erythrozytendurchmesser betragen kann.

In den Sinus des Milzparenchyms finden sich zahlreiche einzeln oder zu wenigen zusammenliegende Geschwulstzellen mit stark eosingefärbtem Zytoplasma und häufig allen Zeichen des Kernzerfalles.

Ergebnis der chemischen Reaktionen:

Die Durchführung derselben konnte erst etwa 48 Stunden nach dem Tode (24 Stunden nach der Obduktion) durchgeführt werden. Die Organe wurden bis dahin bei + 4° C aufbewahrt.

a) Chromierung: Bei der Fixierung in Müller-Formol und auch in 10%igem Formol wurde eine Verfärbung der Fixierungsflüssigkeit nicht beobachtet. Die Härtung in Müller-Formol führte zu einer makroskopisch sichtbaren, wenn auch geringen, bräunlichen Verfärbung einzelner Gewebspartien der Geschwulst, die meisten Anteile des Tumors jedoch färbten sich lediglich leicht gelblich. In den Schnittpräparaten des chromierten Materials waren ganz vereinzelt dunkelbraun bis schwarz gefärbte Tropfen bzw. Schollen zu beobachten, die im formalin- oder alkoholfixierten Material fehlten.

b) Vulpiansche Reaktion: Bei der mit der Formalinlösung durch Zusatz geringer Mengen von Eisenchlorid angestellten Reaktion verfärbte sich die Fixierungsflüssigkeit nur wenig und nahm einen schmutzig-braun-grünlichen Farbton an. Die Reaktion war demnach schwach positiv und die Gegenwart von Brenzkatechin bewiesen, die von Adrenalin oder dessen Abkömmlingen wahrscheinlich.

c) Farbreaktion mit Alkali: Unfixiertes Tumorgewebe wurde mit 0,1 n Salzsäure und Seesand verrieben, auf 150 ccm mit 0,1 n HCl aufgefüllt, 450 ccm dest. Wasser zugesetzt. Die ganze Mischung wurde zum Sieden erhitzt. Sodann wurden 50 ccm einer 10%igen Natriumazetatlösung zugesetzt und nochmals zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die über-

stehende Lösung von dem Niederschlag abgegossen und mit dest. Wasser auf 1000 ccm aufgefüllt. 10 ccm Extrakt = 0,2 g Tumorgewebe. Dieser Extrakt wurde mit Natronlauge alkalisiert. Es trat sofort eine Rosafärbung der Lösung auf. Die Reaktion wird als weitgehend charakteristisch für Adrenalin angesehen.

Nachweis von Adrenalin (+ Arterenol) mit biologischer Methodik:

Mit dem unter c) hergestellten Extrakt wurde ein Blutdruckversuch am narkotisierten Kaninchen durchgeführt[1]). Die Injektion des Extraktes führte zu einer Blutdrucksteigerung mit biphasischer Kurve, wie sie für Adrenalin typisch ist. Wurde der saure Extrakt mehrfach rasch hintereinander intravenös gegeben, so erfolgte eine Umkehrung des Adrenalineffektes. Auch dieses Verhalten ist typisch für Adrenalin. Weiterhin wurde der Geschwulstextrakt wie Adrenalin unwirksam, wenn er mit Alkali versetzt wurde. Eine quantitative Auswertung war ebenso wie eine Prüfung der Wirkung des Extraktes auf den Blutzuckerspiegel zur Abgrenzung von Adrenalin und Arterenol aus äußeren Gründen nicht möglich, doch liegt der Adrenalingehalt sicher unter 2,5 mg je Gramm Gewebe, er dürfte schätzungsweise 1 mg betragen. Bei der Größe der Geschwulst muß somit eine erhebliche Adrenalinmenge vorhanden gewesen sein. Die Ergebnisse des Blutdruckversuches konnten am isolierten Froschherzen bestätigt werden.

Es handelt sich im vorliegenden Fall um eine Geschwulst, die auf Grund des schwach positiven Ausfalles der Vulpianschen Reaktion, der schwach erscheinenden Chromierbarkeit und des nachgewiesenen Adrenalingehaltes in die Reihe der Tumoren des chromaffinen Systems einzuordnen ist. Von den typischen Phäochromozytomen des Nebennierenmarkes unterscheidet sich die Geschwulst insbesondere durch ihr Verhalten — infiltrierendes und destruierendes Wachstum, Metastasen — sowie histologisch durch die starke Zellpolymorphie, die verhältnismäßig zahlreichen Mitosen, das weitgehende Fehlen von Pigment und der für Phäochromozytome typischen „Scheiben". Weiterhin waren, wie im Fall von Nordmann und Lebküchner (2), die meisten Zellen kleiner als den typischen Phäochromozyten entsprechen würde. Eine rosettenartige Anordnung von Zellen um kleinste Blutgefäße, wie sie von Nordmann und Lebküchner beschrieben wurde, fehlte fast ganz. Das beschriebene Phäochromoblastom ähnelt in seinem makroskopischen Verhalten außerordentlich den 1937 von Kaulbach (6) und 1949 von Chamovitz und Fanger (3) mitgeteilten Beobachtungen. In diesen beiden Fällen waren die Tumoren einseitig, es bestand eine Hypertonie oder Zeichen einer Arteriosklerose und bei dem Fall von Kaulbach war es ebenso wie hier zum Einwachsen des Geschwulstgewebes in die Vena cava gekommen, während bei Chamovitz und Fanger Metastasen im Mediastinum und in den paraaortalen Lymphknoten nachgewiesen werden konnten. Chamovitz und Fanger stellten aus dem Schrifttum noch weitere 11 Beobachtungen von „malignen Phäochromozytomen" zusammen, bei denen wie im vorliegenden Fall im Gegensatz zur üblichen Anschauung einseitiges Wachstum und Zeichen einer Blutdrucksteigerung beobachtet wurden. Bei den meisten Phäochromoblastomen wird dagegen im Gegensatz zu den gutartigen Phäochromozytomen keine Blutdruckerhöhung festgestellt. Im eigenen Fall wurde in der letzten Phase der Krankheit ein erhöhter Blutdruck vermißt, doch spricht die ausgedehnte Arteriosklerose mit ihren Media- und Intimaveränderungen sowie die Hypertrophie des Herzmuskels für eine chronische Adrenalinwirkung, die besonders starke Auswirkungen auf die Gefäßwand der Aorta im Bereich der Ummauerung durch Tumorgewebe erkennen läßt.

Auffallend und besonders hervorzuheben ist bei der beschriebenen Geschwulst die qualitative Zellzusammensetzung. Wenn auch Zellen, die als Phäochromoblasten zu bezeichnen sind, stark überwiegen, so lassen sich doch im Vergleich zur normalen Entwicklung nervöser und chromaffiner Elemente drei verschiedene Differenzierungsrichtungen unterscheiden:

1. Sympathogonie, Phäochromoblast, Phäochromozyt.
2. Sympathogonie, Sympathoblast, sympathische Ganglienzelle.
3. Neurogliozyt, Lemnoblast, Schwannsche Zelle.

Die Ausdifferenzierung der einzelnen Zellelemente hat in der Geschwulst zwar drei verschiedene Ziele, aber histogenetisch müssen diese Zellen auf einen gemeinsamen Geschwulstkeim mit noch in unterschiedlicher Weise differenzierungsfähigem Zelltyp zurückgeführt

1) Der Versuch konnte mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Dr. A. Loeser im Pharmakologischen Institut der Universität Münster durchgeführt werden.



werden, denn es ist unwahrscheinlich, daß die „Verkrebsung“ (Cancerisierung) gleichzeitig an drei verschiedenartig determinierten Zellstämmen stattgefunden haben sollte. Mit dieser Feststellung hebt sich diese Geschwulst eindeutig ab von solchen, bei denen lediglich eine bestimmte Differenzierungsrichtung gegeben ist, so z. B. bei den typischen Sympathogoniomen oder Sympathoblastomen oder auch bei den meisten epithelialen malignen Tumoren. Bei derartigen Geschwülsten ist die Histogenese leicht verständlich, da hier die Geschwulstzellen auf einen bereits eindeutig determinierten Zellentyp zurückgeführt werden können. In solchen Tumoren ist demnach durch den Vorgang der Cancerisierung ein in seiner Artung, d. h. in seinen Entwicklungsmöglichkeiten, in seinen Reaktionen und seinem Verhalten konstanter Zellenstamm [Ries (7)] entstanden. Nun kann aber ein Zellenstamm nicht einfach durch bestimmte histologische Differenzieunrgen gekennzeichnet werden, wie dies in der statisch-morphologisch eingestellten Gewebelehre üblich ist, sondern vom Standpunkt einer dynamisch-physiologisch orientierten Zellbiologie ist jeder Zellentyp durch einen bestimmten Umfang an Potenzen und Reaktionen gekennzeichnet (Ries). Es wird somit verständlich, daß bei einem neu durch Cancerisierung entstandenen Zellenstamm durch zusätzlich und später erfolgende Determinierungsvorgänge vorhandene Potenzen in unterschiedlicher Art realisiert oder eingeschränkt werden können. Es wird auch verständlich, daß in den bei der Cancerisierung entstandenen oder aber später sekundär hieraus determinierten Zellenstämmen nicht immer die gleiche morphologische Differenzierungshöhe erreicht wird. Die Tatsache, daß die Zellenstämme der beobachteten Geschwulst nicht nur drei verschiedene Differenzierungsrichtungen, sondern auch in der jeweiligen Art der Ausdifferenzierung unterschiedliche Differenzierungshöhe der einzelnen Zellen erkennen lassen, bildet zusammen mit den vorhandenen regressiven Zellveränderungen die Grundlage für das auf den ersten Blick so bunte Zellbild des Tumors.

Daß die höchsten Differenzierungsstufen nicht in allen Geschwulstbezirken gleichmäßig erreicht werden, dürfte wenigstens teilweise auch sekundären Sonderbedingungen der Geschwulst, z. B. Einflüssen der Zellumgebung, zur Last zu legen sein. Die endgültig erreichte morphologische Ausdifferenzierung der Zellen scheint uns demnach zellphysiologisch gesehen ein nicht wesentliches, einer Geschwulst zwangsläufig inhärentes Merkmal zu sein. Dagegen müssen die bei der Cancerisierung entstandenen, konstanten Zellenstämme mit bestimmten Umfang an zwar realisierbaren, aber nicht immer tatsächlich realisierten Potenzen und Reaktionsmöglichkeiten als festgelegte und biologische Charakteristika der einzelnen Geschwülste angesehen werden.

Wir haben bisher das Vorhandensein mehrerer konstanter Zellenstämme in der beobachteten Geschwulst registriert, ohne dabei zu erörtern, ob diese gleichwertig nebeneinander stehen, oder ob aber die Bildung des einen oder anderen Zellentyps nicht eine sekundäre Erscheinung, d. h. eine von einer anderen Zellart induzierte, gewissermaßen reaktiv bedingte Zellausgestaltung darstellt. So muß die Frage gestellt werden, ob möglicherweise die als Schwannsche Zellen gedeuteten Elemente von den vorhandenen Ganglienzellen induziert und abhängig sind. Die normale Histogenese der nervösen Elemente kann hier unseres Erachtens wenig zur Lösung der Frage beitragen, ebensowenig wie die Histogenese der Geschwülste zur Klärung derjenigen normaler Gewebe herangezogen werden kann. Auch ist eine Lösung dieser Frage nicht möglich, wenn beide Zellarten in der Geschwulst immer miteinander vergesellschaftet vorkommen. Nur wenn nachgewiesen werden könnte, daß Schwannsche Zellen in einem Gewebsbezirk ausschließlich vorhanden sind, wäre der Schluß erlaubt, daß diese Zellen selbständig, ohne Vorliegen eines von Ganglienzellen ausgehenden, übergeordneten, formativen Reizes entstanden sind. Wir hatten bei der Beschreibung des feingeweblichen Aufbaues der Lungenmetastase der beobachteten Geschwulst darauf hingewiesen, daß hier Ganglienzellen nicht nachweisbar sind, dagegen aber reichlich Zellen, die entsprechend der neurinomartigen Gewebsstruktur als Schwannsche Zellen angesprochen werden müssen. Nach diesem Befund muß hier eine selbständige Entwicklung dieser Zellelemente stattgefunden haben, und damit dürfte auch eine unabhängige und selbständige Entwicklung gleicher Zellentypen an anderen Örtlichkeiten der Geschwulst zumindest sehr wahrscheinlich sein. Wenn aber die Schwannschen Zellen

in dieser Geschwulst einen selbständigen Zelltyp darstellen, ist zwangsläufig zu fordern, daß die Cancerisierung einen determinationsbereiten Zellenstamm getroffen hat, der die Potenz zur Determination sowohl von Schwannschen Zellen wie auch von Elementen des phäochromen Gewebes und von sympathischen Ganglienzellen besessen hat, d. h., daß diese Cancerisierung bereits auf der Stufe der Neurogliozyten eingetreten ist. Ob dabei der Schritt zur Geschwulstzelle schon während der Entwicklung des Organismus oder aber erst im späteren Leben an latent liegengebliebenem embryonalen Zellmaterial stattgefunden hat, läßt sich nicht aus der vorliegenden Beobachtung ableiten.

Die eigene Beobachtung zeigt auch, daß an cancerisierten Zellen die morphologische und funktionelle Differenzierung der Zellen nicht miteinander gekoppelt das gleiche Ausmaß zu erreichen braucht. Bei der vorliegenden Geschwulst war nämlich im Gegensatz zu den meisten bisher beobachteten Phäochromoblastomen eine Adrenalinproduktion im Tumorgewebe nachweisbar, während die morphologische Ausdifferenzierung phäochromer Gewebselemente sich hier nicht von derjenigen bei funktionell inaktiven Tumoren unterscheidet.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein metastasierendes Phäochromoblastom des Nebennierenmarkes beschrieben und der feingewebliche Aufbau dieser Geschwulst eingehend untersucht.

2. Die verschiedenen Zellenarten in der Geschwulst werden histogenetisch auf einen determinationsbereiten Zellentyp mit bestimmtem Umfang an Potenzen und Reaktionsmöglichkeiten zurückgeführt, der zur Entwicklung von drei konstanten Zellenstämmen im Geschwulstgewebe Veranlassung gab.

3. Da wegen ihres unabhängigen Vorkommens die in der Geschwulst beobachteten Schwannschen Zellen als selbständige Tumorelemente aufgefaßt werden müssen, wird dieser determinationsbereite Zellentyp, an dem die Cancerisation stattgefunden hat, auf der Stufe der Neurogliozyten angenommen.

Literatur.

1. **Miller, J. W.**, Zbl. Path. **35**, 85 (1924/25). — 2. **Nordmann, M.**, u. **Lebküchner, F.**, Virchows Arch. **280**, 152 (1931). — 3. **Chamovitz, J.**, u. **Fanger, H.**, Amer. J. clin. Path. **19**, 243 (1949). — 4. **Weber, H. W.**, Frankf. Z. Path. **60**, 228 (1949). — 5. **Sack, H.**, Das Phäochromozytom. Georg Thieme, Stuttgart 1951. — 6. **Kaulbach, G.**, Zbl. Path. **67**, 49 (1937). — 7. **Ries, E.**, Arch. exper. Zellforschg **25**, 1 (1943).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster.
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Herbert Siegmund.)

Krebswachstum in der Schwangerschaft.

Von **H. Siegmund.**

Das Zusammentreffen eines extragenitalen Karzinoms mit einer Schwangerschaft ist ausgesprochen selten. Das liegt größtenteils wohl daran, daß nach der Altersstatistik der bösartigen Geschwulsterkrankungen Krebse jenseits des Konzeptions- und gebärfähigen Alters der Frau wesentlich häufiger zur Entwicklung kommen als in den jugendlichen Jahren. Infolgedessen ist über die gegenseitige Beeinflussung von Krebs und Schwangerschaft nicht sehr viel bekannt, und auch die Zahl der darüber im gynäkologischen und pathologischen Schrifttum erschienenen Arbeiten ist klein.

Ich habe bereits früher einmal in einem, Herrn Prof. Martin Benno Schmidt zum 85. Geburtstag gewidmeten Aufsatz (Dtsch. med. Wschr. 1948) auf eine Reihe von Besonderheiten beim Zusammentreffen von Schwangerschaft mit einem extragenitalen Karzinom hingewiesen und dabei auch die wichtigste Literatur berücksichtigt. Bei einer



unvoreingenommenen Durchsicht des Schrifttums ergibt sich, daß zwar eine Regel für das Verhalten des Krebses bei einer gleichzeitigen Schwangerschaft im Sinne einer besonderen Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nicht festgestellt worden ist, daß aber eine ganze Reihe von Beobachtungen, vor allem bei der Entwicklung von Brustdrüsen-, Rektum- oder Magenkrebsen bei schwangeren Frauen vorliegt, die durch eine außerordentlich starke Wachstumsbeschleunigung der Krebsgeschwulst und eine stürmische Entwicklung von Metastasenbildungen der verschiedensten Art und in kürzester Zeit ausgezeichnet sind. Im ganzen sind aber solche Beobachtungen doch recht selten, so daß z. Z. noch keine Aussage über die kausalen Zusammenhänge zwischen der Beschleunigung des Wachstumstempos des Krebses und der bestehenden Gravidität möglich ist.

Wenn ich in einer kurzen Mitteilung, die ich als ein Zeichen besonderer Verehrung und Dankbarkeit dem verdienstvollen Schriftleiter des Zentralblattes, meinem Freunde Georg Benno Gruber zum 70. Geburtstag widme, einen vor kurzem in meinem Institut beobachteten Fall eines Magenkrebses bei einer jugendlichen Schwangeren bekanntgebe, so tue ich es vor allem im Hinblick auf einige Besonderheiten der Geschwulstausbreitung und im Hinblick auf das Verhalten der verschleppten Geschwulstzellen in den verschiedenen Organen. Die wesentlichste Frage, wodurch die erstaunliche Wachstumsintensivierung eines an sich kleinen Karzinoms während der Schwangerschaft erfolgt ist, läßt sich freilich ebensowenig wie in meinen früheren Beobachtungen auf Grund der morphologischen Feststellungen allein beantworten.

Die Beobachtung, über die ich kurz berichten will, betrifft eine 27jährige verheiratete Frau, die im März 1953 eine Fehlgeburt im 3. Monat durchgemacht hat. Seit August des gleichen Jahres war sie wieder schwanger, nachdem sie in der Zwischenzeit keinerlei Beschwerden gehabt hat. Bereits im 1. Schwangerschaftsmonat traten sehr starke Schwangerschaftsbeschwerden mit mehrmaligem täglichem Erbrechen, Herzklopfen, Kopfschmerzen und schließlich auch Kreuzschmerzen auf, so daß am Ende des 2. Schwangerschaftsmonats ein Arzt aufgesucht wurde, der eine Behandlung mit Luminaletten und Diät durchführte. Eine nennenswerte Besserung trat aber nicht ein, vielmehr entwickelten sich Zeichen einer Tachykardie und einer Hyperthyreose unter gleichzeitigem, erheblichem Gewichtsverlust, der schließlich eine Abnahme um 25 Pfund gegenüber dem Ausgangsgewicht annahm. Wegen des unstillbaren Erbrechens und der zunehmenden Kreuzschmerzen wurde die Kranke zur Unterbrechung der Schwangerschaft in die Universitäts-Frauenklinik eingeliefert. Hier wurde außer den Zeichen einer starken Abmagerung und der Tachykardie eine erhebliche Anämie festgestellt, die zu einer fachärztlichen Untersuchung in der Medizinischen Klinik der Universität Veranlassung gab. Wegen der zunehmenden Kreuz- und Rückenschmerzen wurde eine Röntgendurchleuchtung vorgenommen, die das Vorliegen kleiner Fleckschatten in der Hilusgegend der Lungen, vor allem der rechten, ergab. Veränderungen am Magen-Darmkanal wurden damals nicht gefunden, auch keine Behinderung der Speiseröhrenpassage. Bei einer weiteren Röntgenuntersuchung, die zehn Tage später vorgenommen wurde, fanden sich jetzt in den Lungen zahlreiche wolkige Verschattungen, gleichzeitig aber auch Unregelmäßigkeiten in der Knochenstruktur einiger Rippen. Auf Grund dieses Befundes wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer bösartigen Geschwulst zum erstenmal geäußert. Eine auf die Feststellung eines Primärtumors ausgerichtete Untersuchung ergab außer aber einer leichten Resistenz und Druckschmerzhaftigkeit in der Magengegend keine Hinweise für das Vorliegen einer Neubildung. Bei einer erneuten Röntgendurchleuchtung, 8 Tage später, wurde eine dichte homogene Verschattung des rechten Mittel- und Unterfeldes und vor allem der Hilusgegend festgestellt. Gleichzeitig fand sich jetzt ein Exsudat in der rechten Pleurahöhle, nach dessen Punktion herdförmige Verschattungen und Verdichtungszonen im Lungengewebe zurückblieben. In den letzten Tagen vor dem Tode kam es zur Entwicklung mehrerer, vor allem im Bereich des Brustkorbes lokalisierter pfefferkorn- bis linsengroßer Knötchen in der Haut. Die Schmerzen in der Kreuzgegend wurden unerträglich, schließlich war die ganze Wirbelsäule klopfempfindlich und druckschmerzhaft, so daß die Kranke fortgesetzt unter Opiaten gehalten werden mußte. Der Tod trat unter den Zeichen der Kreislaufschwäche ein.

Bei den während des klinischen Aufenthaltes wiederholt vorgenommenen Blutuntersuchungen fand sich eine Verringerung der Erythrozytenzahl auf 3,8 Mill., ein Hämoglobingehalt von 69% und eine Vermehrung der Leukozyten auf 12400. Eine Knochenmarkpunktion ergab 11 Tage vor dem Tode folgende Werte:

Myeloblasten 1%
Promyelozyten 3%
Myelozyten 15%
Neutrophile unsegmentierte Zellen 20,5%
Neutrophile segmentkernige Leukozyten 29,5%
Lymphozyten 5,5%
Makroblasten 3%
Mikroblasten 16%

Besondere pathologische Zellformen und Kernteilungen wurden im strömenden Blut und im Knochenmark nicht beobachtet. Bluteiweißspektrum: Gesamteiweiß 4,8%, Albumine 41,9%, Globuline 58,1% ($\alpha\,1 = 11{,}6$, $\alpha\,2 = 15{,}0$, $\beta = 14{,}8$, $\gamma = 16{,}7\,\%$). Auf Grund des gesamten Befundes wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer bösartigen Geschwulst geäußert, ohne daß aber über den Sitz des Primärtumors eine sichere Aussage gemacht werden konnte.

Bei der vorgenommenen Leichenöffnung (Obduzent: Dr. Schaermeyer) wurde folgender ungewöhnlicher Befund erhoben, den ich in einer kurzen Diagnose zusammenfasse:

Hochgradige Abmagerung; mehrere flache Knoten von Reiskorn- bis Bohnengröße an verschiedenen Stellen der Haut des Stammes. Fast zirkulär in der Kardiagegend dicht unterhalb der Speiseröhrenmündung sich ausbreitendes zentral ulzeriertes, kleines Karzinom der Magenschleimhaut mit Durchbruch nach dem Pankreaskopf. Ausgedehnte Karzinose der von der Magenwand nach dem Gekröse verlaufenden intramesenterialen und retromesenterialen Lymphbahnen. Bis bohnengroße Krebsknoten in den retrogastrischen und parapankreatischen Lymphknoten. Krebsige Infiltration in der Gegend der Cysterna chyli. Krebsige Thrombose der Lymphstränge hinter und neben der Bauchaorta mit diffuser krebsiger Infiltration des paraaortalen Lymphknoten- und Fettgewebes. Krebsige Infiltration beider Nierenhili. Lymphgefäßkarzinose der Nierenbecken mit Einbruch von Krebsinfiltraten in einige Nierenpapillen. Diffuse krebsige Durchsetzung beider Nebennieren und des benachbarten Fettgewebes. Krebsige Thrombose des Ductus thoracicus, der in einen bleistiftdicken Strang verwandelt ist. Lymphgefäßkarzinose beider Lungen, besonders der rechten, mit krebsiger Infiltration der Bronchialwandungen und des periadventitiellen Gewebes um die Lungenarterien, die in makkaroniartige Stränge umgestaltet sind. Krebsknoten in den paratrachealen Lymphknoten. Vergrößerung der Milz und Leber ohne erkennbare Geschwulstknoten. Ausgedehnte teils knotige, teils diffuse, krebsige Durchsetzung des Knochenmarks in der Lenden- und Brustwirbelsäule und in den Rippen. Mehrere reiskorn- bis linsengroße, scharf abgegrenzte rundliche, gelblich weiße (Geschwulst?) Knoten auf der Plazenta. Makroskopisch unveränderter Föt im 4.—5. Monat. Fast diffuse krebsige Durchsetzung beider Eierstöcke. Keine Peritonealkarzinose. Lymphgefäßkarzinose der Darmwand. Keine makroskopisch erkennbaren Veränderungen am Gehirn und der Hypophyse.

Die mikroskopische Untersuchung ergab im Magen ein sehr weitgehend entdifferenziertes, diffus sich ausbreitendes stromaarmes Karzinom aus großen, protoplasmaarmen, basophilen Zellen mit chromatinreichen, großen Kernen. Reichlich Mitosen. Irgendwelche Differenzierungen in Richtung von Drüsenbildungen oder schleimbildenden Zellen sind nicht erkennbar. Das Karzinom breitet sich vom Geschwürsgrund in und unter der Schleimhaut nach allen Richtungen der Magenzirkumferenz aus. Die Lymphbahnen in der Muskulatur und in der Serosa sind mit zusammenhängenden Krebszellverbänden dicht ausgefüllt. An allen untersuchten Stellen ist das Bild der krebsigen Zellinfiltrate sehr gleichartig. Auffallend gering (mit Ausnahme des Knochenmarks) ist die Entwicklung von Nekrosen.

Durchweg läßt sich feststellen, daß die Krebszellen kontinuierlich in den großen vorgebildeten Lymphbahnen wachsen und auf diesem Wege im Zwischengewebe des Pankreas in den Lymphbahnen des retroperitonealen Fettgewebes, entlang der Aorta, am Nierenhilus, im Gallenblasenbett und am Milzhilus zur Ausbreitung gekommen sind. Im Bereich beider Nierenhili breiten sich die Geschwulstmassen in Strängen hinter dem Nierenbecken nur stellenweise mit Durchsetzung der Schleimhaut so aus, daß an einigen Stellen Papillenspitzen durchwachsen werden und eine Ausbreitung von Geschwulstzellen in der Lichtung der Sammelröhren erfolgt.

Der Ductus thoracicus im Bereich der Brustaorta ist von zusammenhängenden guterhaltenen Krebsmassen dicht ausgefüllt. In der Lunge breiten sich die Geschwulstmassen nach Art einer klassischen sogenannten „Lymphangitis carcinomatosa" in allen Lappen aus, wobei das Hilusgebiet beiderseits stärker befallen ist, als die pleuranahen Randteile. Aber auch unter der Pleura sieht man die Lymphbahnen als weißliche Stränge und Netze bereits mit bloßem Auge hindurchschimmern. Das Mikroskop deckt auch hier eine Infiltration der kleinen und kleinsten Lymphbahnen und Lymphspalten auf, während ein Einbruch in Alveolen nicht feststellbar ist. Dagegen finden sich an mehreren Stellen Zeichen eines Lungenödems und eines Desquamativkatarrhs.

Das Knochenmark in den Rippen und in der Wirbelsäule ist, wie bereits makroskopisch vermutet wurde, von ausgedehnten zusammenhängenden Geschwulstknoten und Strängen durchsetzt, die zum Teil nekrotisch sind. An makroskopisch unveränderten Stellen findet sich vielleicht in den Knochenmarkssinus eine Ansammlung von großen monozytoiden, protoplasmaarmen Zellen von genau dem gleichen Aussehen, wie die Geschwulstzellen in den Lymphbahnen. Überraschenderweise ergab auch die mikroskopische Untersuchung der Milz, daß fast sämtliche Sinus mit dicht zusammenliegenden Krebszellen ausgefüllt waren, ohne daß aber die Wandungen der Sinus durchwachsen wurden. Sonst finden sich in der Pulpa myeloische Blutbildungsherde mit vielen eosinophilen Leukozyten. Ob auch Geschwulstzellen in den Pulpamaschen vorhanden sind, vermag ich nicht zu entscheiden. Einwandfrei sind dagegen teils guterhaltene, teils untergehende, teils auch von Kupfferschen Sternzellen umflossene Geschwulstzellelemente in den erweiterten Kapillaren der Leber vorhanden, ohne daß es aber auch hier zur Zerstörung des Leberparenchyms gekommen ist. Schwer zu beurteilen sind die Verhältnisse am Uterus und in der Plazenta.

Die Kapillaren der Uterusmuskulatur enthalten (eigenartigerweise in den schleimhautnahen Teilen reichlicher als in den peripheren Abschnitten) in kleinen Gruppen, aber auch in größeren zusammenhängenden Verbänden liegende Geschwulstzellen. die an einigen Stellen auch die Kapillarwand durchbrechen. Diese Zellen sind von choriodalen Wanderzellen und dezidualen Elementen unterscheidbar. Dagegen ist es mir nicht möglich, die makroskopisch in Erscheinung tretenden distinkten rundlichen weißlichen Knötchen mit Sicherheit als Metastasen zu bezeichnen. Es kann sich um solche handeln. Auf jeden Fall stellen sie fibrinoide Gerinsel in den intervillösen Räumen dar, die dadurch ausgezeichnet sind, daß zwischen den thromboiden Massen gruppenweise zusammenliegende meist aber völlig nekrotische einkernige Zellen vorhanden sind. Es kann sich aber auch um choriodale Elemente handeln. Das von mir beobachtete Bild entspricht weitgehend den Veränderungen, wie sie in einem ähnlich gelagerten Fall von Senge (z. B. 53, 1912) beschrieben worden sind. Ich möchte aber mit der Beurteilung dieser Veränderungen als sichere Plazentarmetastasen zurückhaltend sein.

Die Besonderheiten des untersuchten Falles liegen darin, daß es bei einer 27jährigen Frau während der zweiten Schwangerschaft zur stürmischen Ausbreitung eines an sich kleinen, aber ungewöhnlich lokalisierten Magenkarzinoms gekommen ist. Die Ausbreitung des Krebses erfolgte in einem ersten Schritt auf dem Wege der Lymphbahnen, wobei kontinuierlich vom Quellgebiet aus die nach der Brust- und Bauchhöhle führenden großen und kleinen Lymphgefäße einschließlich der Cysterna chyli und des Ductus thoracicus von zusammenhängenden Geschwulstmassen nach Art einer krebsigen Thrombose durchwachsen waren. Die Ausbreitung des Krebses auf dem Lymphwege setzte sich bis in das

Pankreas, die Darmwand entlang der Wirbelsäule und Bauchaorta ins Nierenbecken und die Lungen hinein fort, wobei es überall zu den sonst bekannten Bildern der Lymphbahnkarzinose gekommen ist. Darüber hinaus muß es aber in einem zweiten Schub zur Verschleppung von Geschwulstmassen auf dem Blutwege gekommen sein, denn die in dem Knochenmark nachgewiesenen Metastasen sowie die mikroskopischen Verhältnisse in Milz und Leber, aber auch in der Uterusmuskulatur und die Knoten in der Haut verdanken zweifellos ihre Entstehung einer Verschleppung von Geschwulstzellen auf dem Blutwege.

Auf die verschiedenen Arten des Untergangs von Geschwulstzellen, vor allem in der Leber und im Knochenmark will ich hier nicht näher eingehen. Bemerkenswert erscheint mir, daß gegenüber dem reichlichen Gehalt der Leberkapillaren an Geschwulstelementen die Lungenkapillaren nur außerordentlich spärlich eindeutig zu identifizierende Krebszellen enthalten. Die Anfüllung des Sinus in der Milz und im Knochenmark ist in der vorliegenden Form etwas ganz Ungewöhnliches und mir von anderen Geschwulstausbreitungen nicht bekannt. Hervorgehoben sei auch der Umstand, daß es zum mindesten in Milz und Leber nicht zur Entwicklung von makroskopisch erkennbaren Geschwulstknoten gekommen ist, sondern die Ausbreitung der Geschwulstelemente lediglich intravasal erfolgt ist. Die Eierstöcke waren weitgehend von Geschwulstmassen durchsetzt, ebenso die Nebennieren. In der Hypophyse haben wir aber Krebszellen nicht gefunden. Nach dem ganzen klinischen Verlauf ist anzunehmen, daß die Ausbreitung der Geschwulst innerhalb von 8 Wochen erfolgt ist. In den letzten 3 Wochen vor dem Tode ist die Entwicklung der Lungenkarzinose geradezu unter den Augen der Röntgenologen besonders stürmisch verlaufen.

Auch in diesem Fall ist — ebenso wie in meinen früheren Beobachtungen — auf Grund der Leichenuntersuchung und des klinischen Verlaufes, wie er sich nach den Krankenblättern abgespielt hat, nichts mit Sicherheit darüber zu sagen, weshalb gerade hier diese ungewöhnliche Ausbreitung und der stürmische, rasch zum Tode führende Verlauf des Krebsleidens durch lymphogene und hämatogene Generalisation erfolgt ist. Aber es wäre meines Erachtens ungerechtfertigt, einen Zusammenhang zwischen der bestehenden Schwangerschaft und der Ausbreitung bzw. dem Wachstum des Krebses während der Schwangerschaft nicht annehmen zu wollen. Wenn man den neuen Anschauungen über die Krebsentstehung und das Krebswachstum Rechnung trägt, dann wird man weniger für die Cancerisierung von normalen Zellen, als für das Wachstum und die Weiterentwicklung einer entstandenen Geschwulstkeimanlage doch wohl Momente in Anspruch nehmen müssen, die mit den besonderen Verhältnissen der Schwangerschaft etwas zu tun haben. Höchstwahrscheinlich werden es hormonale Wirkungen oder allgemeine Stoffwechselumstimmungen sein, die hier eine Rolle spielen.

Es mag sein, daß die schon während des Lebens festgestellten Verschiebungen des Bluteiweißspektrums hier von einer freilich nicht näher durchschaubaren Bedeutung sind, ohne daß damit gesagt werden soll, wieweit sie vorausgehende oder koordinierte Veränderungen darstellen. Auch die leichten Verschiebungen des zelligen Blutbildes sind sicherlich der Geschwulsterkrankung und der starken und frühzeitigen Mitbeteiligung des Knochenmarkes zur Last zu legen. Ich weise darauf hin, daß auch in meinen früheren Fällen regelmäßig beinahe charakteristische Veränderungen im Blutbild bestanden haben und daß auch in anderen Fällen der Literatur, die nicht unter dem Gesichtspunkt der Wachstumsbeschleunigung während der Gravidität mitgeteilt worden sind, häufig eine sehr starke Metastasierung im Knochenmark bemerkt worden ist. In den früher von mir beschriebenen Fällen war die während der Schwangerschaft zur Generalisation führende Krebsentwicklung gleichfalls bei jugendlichen Frauen im Alter von 28 bis 39 Jahren aufgetreten. In zwei Fällen handelte es sich um doppelseitige primäre diffuse Krebse der Brustdrüse, die unter dem klinischen Bilde einer sogenannten Mastite aigue zur Entwicklung gekommen waren und in zwei Fällen um von mir als segmental bezeichnete, jedenfalls multizentrisch entstandene Krebse an ungewöhnlichen Stellen der Magenschleimhaut. In dem jetzt beobachteten Fall ist möglicherweise die Krebsgeschwulst auf dem Boden eines Ulkus entstanden; aber das läßt sich weder aus der Annahme noch aus dem makroskopischen und

mikroskopischen Befund beweisen. Auffallend ist jedenfalls der ganz ungewöhnliche Sitz dicht unter der Mündung der Speiseröhre und die Tendenz zur zirkulären Ausbreitung. Es wird sich meines Erachtens verlohnen, auch in Zukunft die Aufmerksamkeit auf das Zusammentreffen von bösartigen Geschwülsten mit Schwangerschaften zu lenken und den Besonderheiten jedes einzelnen Falles unter dem Gesichtspunkt der nach den bisherigen Unterlagen doch wohl anzunehmenden ursächlichen Beziehungen zwischen Schwangerschaft und Krebswachstum nachzugehen.

(Aus der II. Universitätsklinik für Hals-, Nasen- u. Ohrenkrankheiten in Wien.
Vorstand: weiland Prof. Dr. C. Wiethe
und dem
Anatomischen Institut der Universität Wien.
Vorstand: Prof. Dr. Dr. H. Hayek.)

Über die altersmäßigen Veränderungen des Lymphgefäßsystems der Rachenschleimhaut.

Von **E. Vyslonzil** und **F. Farthofer.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

Die Laryngologie baut sich weitgehend auf der Pathologie der Schleimhaut des Mund-, Nasen- und Rachengebietes auf. Wenngleich heute die makroskopische und mikroskopische Diagnostik abgeschlossen erscheint, so stehen wir bei der Beurteilung der Reaktionslage sowie bei der Erfassung der biologischen Leistungsfähigkeit der Schleimhaut noch immer vielfach auf ungesichertem Boden. Immer wieder müssen wir uns fragen, warum das geweblich gleiche Karzinom bei einem Patienten so rasch zu einer Metastasierung führt, während es beim anderen lange lokal bleibt; warum das gleiche Schleimhautmaterial bei einem Kranken eine Bestrahlungsdosis sehr gut verträgt, während beim anderen sekundäre Schäden auftreten, warum sich ganz allgemein bestimmte Krankheitsbilder in bestimmten Lebensabschnitten häufen und warum der gleiche pathologische Prozeß in verschiedenen Altersstufen ein oft so divergentes Bild bietet.

Fassen wir beim Versuch weiterzukommen die Grundgedanken der Eppingerschen Permeabilitätspathologie ins Auge, so stoßen wir dabei als elementare Grundlage auf die biologische Betriebsgemeinschaft Kapillare, Interstitialraum, Gewebszelle, Lymphgefäß. Während wir aber die ersten Bestandteile dieser Betriebsgemeinschaft mit den verschiedenen Methoden geweblich und funktionell erfassen können, stoßen wir beim Lymphgefäßsystem auch heute noch auf größere Schwierigkeiten. Daß aber gerade im Gebiete des Rachens dieses System von großer Bedeutung ist, liegt schon darin begründet, daß diese stark belastete Schleimhaut eines sehr wesentlichen Gewebsschutzes bedarf, einer Hauptfunktion des lymphatischen Systems. Dabei haben sich unsere Erkenntnisse über die Wirkungsweise der Lymphgefäße gerade im Hinblick auf die Permeabilitätspathologie erweitert. So wissen wir, daß ihre Funktion nicht allein darin besteht, durch die gegen das Gewebe allseits abgeschlossenen Saugröhrchen durch die Kraft der Filtration, Transsudation, aber auch durch selbständiges elektives Vermögen der Lymphendothelzellen aus dem Gewebssaft die Lymphe zu bilden und ins Gewebe eingedrungene Bakterien oder Verunreinigungen (Ruß) in den Filterstationen der Lymphknoten unschädlich zu machen, sondern sie besitzen auch das Vermögen, hochmolekulare Stoffe, die der venöse Schenkel der Blutkapillare nicht mehr rückresorbieren kann (z. B. Eiweißkörper), aufzunehmen und abzuführen. Dadurch aber gewinnt das lymphatische System eine weitere Bedeutung für grundlegende pathologische Vorgänge, so z. B. für das Entzündungsgeschehen.

Nun wußte man seit jeher um die Bedeutung des lympathischen Systems in der Pathologie des Rachens (vor allem des kindlichen Rachens), die ja weitgehend eine Pathologie des lympathischen Systems an sich ist. Dabei handelt es sich entweder um Störungen im normalen Rückbildungsvorgang des reich entwickelten lympathischen Systems (z. B. Adenoidenpolster) oder um entzündliche Veränderungen des lympathischen Gewebes der verschiedensten Ursachen. Besonders eindrucksvoll sind dabei die Fälle, bei denen entzündliche Lymphknotenerkrankungen dort auftreten, wo wir im späteren Leben nur weniges oder kein lympathisches Gewebe mehr besitzen, z. B. bei den kindlichen Retropharyngealabszessen, die ihren Ausgang von Lymphknoten nehmen, die wir beim Kinde zwischen Pharynxhinterwand und Wirbelsäule finden.

Während nun über altersmäßige Veränderungen am lymphatischen Gewebe selbst verschiedene Untersuchungen vorliegen, fehlen derartige Befunde, die sich mit dem Lymphgefäßsystem befassen, völlig. Wenn es auch wahrscheinlich ist, daß der Involution lymphatischen Gewebes auch ein Einfluß auf das Lymphgefäßsystem zukommt, so muß es als bedenkliche Lücke erscheinen, wenn wir weder über exakte Überprüfungen dieser Vermutung verfügen, noch wissen, ob sich etwa im weiteren Verlauf des Lebens irgendwelche Veränderungen der Lymphgefäße in diesem Bereich zeigen. Diesbezügliche Untersuchungen anzustellen ist Aufgabe dieser Arbeit.

Der einzige Autor, der bisher die Lymphgefäße des Pharynx bearbeitet hat, ist Most. Auch Bartels verwendet in seinem Handbuchbeitrag Mosts Ergebnisse. Most hat seine Untersuchungen hauptsächlich für die Nase und den Kehlkopf durchgeführt und verwendete dazu knapp paramedian durchschnittene Köpfe von Neugeborenen und Kindern aus den ersten Lebensjahren. Auf seine Befunde wird bei der Besprechung der Präparate noch näher eingegangen werden.

Untersucht wurden über 70 Halsorgane, die vom pathologischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. H. Chiari) und vom Gerichtsmedizinischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. W. Schwarzacher) zur Verfügung gestellt wurden und die folgenden Altersstufen umfassen: Bis 10 Jahre: 4; 10—20 Jahre: 2; 20—30 Jahre: 4; 30—40 Jahre: 9; 40—50 Jahre: 8; über 50 Jahre: etwa 50.

Die Präparate waren nahe der Schädelbasis abgetrennt worden, so daß etwa die obere Hälfte des Nasopharynx fehlte. An ihnen befanden sich außer Pharynx und Larynx noch die Zunge und die obersten Abschnitte von Ösophagus und Trachea.

Dabei handelte es sich meist um Material, das 6—12 Stunden nach dem Tod entnommen wurde, zum Teil war aber das Material über 24 Stunden alt. Solche Präparate wurden ebenfalls injiziert und auch in die Auswertung einbezogen, vor allem, wenn sie aus Altersstufen stammten, aus denen nur selten Präparate zu erwarten waren.

Zur Darstellung der Lymphgefäße wurden alle Methoden verwendet, die für die Sichtbarmachung der Gefäße in dieser Größenordnung angegeben sind.

1. Die Gerotasche Lösung. Der Erfolg, der mit ihr erzielt wurde — auch bei verschiedenartiger Anwendung — war auch dann noch etwas unbefriedigend, als durch Einübung an einer großen Zahl von Präparaten die technische Durchführung stets in der gleichen Weise erfolgen konnte.

2. Die von Reiffenstuhl angegebene Modifikation der Gerotaschen Methode (persönliche Mitteilung). Reiffenstuhl setzt zu 2 ccm Gerotalösung ½ ccm einer 4%igen Kollodiumlösung. Der Erfolg war insofern günstiger, als — zum Unterschied von Gerotas Originalmethode — einige Zeit nach der Fixierung keine Verschiebung des Injektionsbildes mehr eintrat.

3. Tuschelösung (Dalla Rosa). Die Tusche wurde 2—3fach verdünnt und filtriert. Die Injektion wurde mit einer kleinen Rekordspritze und feinster Kanüle durchgeführt. Für das Gelingen einer Injektion in oberflächliche Lymphgefäße muß sehr darauf geachtet werden, daß die Nadel tatsächlich eine scharfe Spitze besitzt.

Die angegebenen Methoden wurden zuerst vergleichsweise erprobt, wobei die Tuschelösung das günstigste Ergebnis bot. Daher wurden mit ihr die weiteren Präparate injiziert und die anderen Verfahren nur fallweise zur Kontrolle der bis dahin gewonnenen Befunde herangezogen.

Es soll nun die Verwendbarkeit der Tuschelösung für die Injektion feiner und feinster Lymphgefäßverzweigungen an Hand der Angaben Mosts überprüft werden, da Most als einziger in dem von uns behandelten Gebiet injizierte und sicherlich mit der Gerotaschen Methode voll vertraut war, was ja aus seinen Befunden ersichtlich ist.

Most gibt für den Kehlkopf an, daß die Lymphgefäße im Bereich des Lg. vocale am zartesten und spärlichsten sind. Bei Versuchen, mit der Tuschelösung im Bereich des Stimmbandes zu injizieren, konnten die Gefäße ebenfalls als überaus zart gefunden werden, aber von spärlich war keine Rede. Ein überaus feines Netzwerk gelangte zur Darstellung, das auch in mittleren Lebensaltern unvergleichlich feiner war als die feinsten Netzbildungen im Pharynx. Damit kann die Angabe Teichmanns bestätigt werden, daß dicke und stark gespannte Schleimhautabschnitte ein sehr feines Netz zeigen. Wird es, nachdem das injizierte Präparat fixiert worden war, notwendig, durch Ablösen der Schleimhaut oder Präparieren die Lymphgefäße besser sichtbar zu machen, dann ist wieder die Überlegenheit der Tuschelösung gegenüber der Gerotaschen Lösung offensichtlich, da auch ein Reißen eines Gefäßes keine Änderung der Füllung ergibt, während bei Injektion mit Gerotalösung die Injektionsmasse unweigerlich ausrinnt (Dalla Rosa).

4. Weiter wurde zur Darstellung H_2O_2 verwendet. Durch Aufträufeln, wie von Magnus angegeben, gelang die Darstellung makroskopisch sichtbarer Gefäßchen nicht. Hingegen zeigte sich bei der Injektion einer verdünnten Lösung (3–6%ig) von der Quaddel aus ziemlich rasch der Verlauf kürzerer oder längerer Lymphgefäßabschnitte durch dünne, blasse Streifen an, in denen häufig neben der injizierten Flüssigkeit auch Gasblasen sichtbar wurden. Da bei der an die Injektion anzuschließenden Fixierung der Eindruck der Injektion stark verwischt wurde und die dargestellten Gefäße zum Großteil unsichtbar wurden, konnte diese Methode nur zur Kontrolle herangezogen werden.

Die Präparate wurden, um den Pharynx möglichst wenig zu zerschneiden, von vorn in der Medianebene eröffnet, wodurch lediglich die von der Ringknorpelplatte gebildete Vorderwand durchtrennt wurde und so die Pharynxhinterwand und die Seitenwände frei zugänglich und überblickbar waren. Die Abbildungen zeigen, in welcher Art das Präparat bei der Injektion vorlag.

Durch das Aufklappen entsteht eine leicht bogenförmig verlaufende Grenzlinie, die von der Basis des Aryknorpels zum großen Zungenbeinhorn hinaufzieht und weiter nach oben verlängert gedacht werden kann, wo sie dann im hinteren Gaumenbogen ausläuft. Der Präparatteil zwischen diesen Linien entspricht der Hinterwand und dem größten Teil der Seitenwände und wird in der Beschreibung als dorsolateraler Abschnitt bezeichnet, der Teil seitlich dieser Linie entspricht den vorderen Anteilen der Seitenwand und der Vorderwand und wird als ventrolateraler Abschnitt bezeichnet.

Zu Beginn wurde die Injektion in verschiedenen Richtungen versucht. Es konnte in allen Abschnitten eine Gefäßfüllung erzielt werden, ganz gleich, in welcher Richtung injiziert wurde. Immer füllten sich kürzere oder längere Gefäßstückchen, allein, oder mit Seitenästen. Da bei der Injektion in kaudokranialer Richtung die erzielten Erfolge am günstigsten waren, wurden in der Folge alle Präparate, beginnend vom Ösophagusmund, nach oben zu injiziert. Die Injektion gelingt leicht, wenn die Nadel unter Spannung der Schleimhaut ganz flach nur so weit eingestochen wird, daß die Spitze gerade mit der Öffnung in der Schleimhaut liegt und die Injektion noch als intramukös zu bezeichnen ist. Die Spritze sitzt — ähnlich wie bei der intrakutanen Injektion — fest, während sie bei submuköser Lage sehr beweglich ist.

Die Verteilung und Zugrichtung der Lymphgefäße soll zuerst an Hand eines Präparates besprochen werden, das von einem 32jährigen Mann stammt und bereits wenige Stunden nach dem Tod injiziert wurde (Abb. 1).

Im dorsolateralen Abschnitt ist die Hauptrichtung, die trotz stellenweise stärker geschlängelten Verlauf und reichlicher Maschenbildung doch deutlich hervortritt, longitudinal. Da die Injektion, wie oben erwähnt, nach allen Richtungen durchgeführt werden konnte, ließ sich aus der Art der Füllung kein Rückschluß auf die Stromrichtung in den Gefäßen ziehen. An vielen Stellen waren bulbusartige Verdickungen zu sehen, wie sie als für Lymphgefäße typisch beschrieben sind, aber bei dem Druck, der aufgewendet werden mußte, waren die an diesen Verdickungen gelegenen Klappen für die vordringende Lösung kein Hindernis. Demgemäß kann über die Einstellung der Klappen und die dadurch bedingte normale Stromrichtung nichts ausgesagt werden. Nach unten zu nähern sich die Gefäßstämmchen, entsprechend der Verjüngung des Querschnitts gegen den Ösophagusmund einander. Dorsal in der Mitte oder nahe der Mitte läßt sich ein stärkeres Gefäß mit etwas geschwungenem Verlauf darstellen, das aus den umliegenden Gebieten Zufluß erhält. Da Most seine Untersuchungen nur an sagittal durchschnittenen Köpfen durchführte, konnte er im medianen Hinterwandgebiet keine Befunde erheben und erwähnt auch hier

kein Gefäß. Zwischen dem nahe der Mittellinie gelegenen Gefäß und der oben beschriebenen Grenzlinie gegen den ventrolateralen Abschnitt finden sich in Höhe des Zungenbeins und darüber ein oder zwei in der Längsrichtung ziehende Gefäße; bei Vorhandensein von zweien ist das laterale gewöhnlich im Bereich dieser Grenzlinie gelegen. Zwischen diesen bisher beschriebenen Gefäßen sind mehr oder weniger dichte netzartige Verbindungen zu sehen. In Hyoidhöhe oder knapp darüber sind diese Verbindungen so dicht, daß in dieser Höhe ein ausgesprochen quer gelagertes Netz zu beschreiben wäre. Durch dieses lassen sich nicht alle beschriebenen Längsgefäße an einem Präparat verfolgen, sondern sie lösen sich meist in diesem Netz auf und nur ein oder zwei Gefäße sind weiter nach abwärts durchlaufend zu verfolgen. Vom oberen Präparatrand (die Abtrennung erfolgte, wie erwähnt, über dem Niveau des Gaumensegels, reichte aber nicht bis zur Schädelbasis hinauf) bis zur Höhe der Aryknorpel sind die Querverbindungen zwischen den größeren Ästen in Form eines weitmaschigen Netzes zu finden. Unter der Höhe der Aryknorpel, bis in die obersten Ösophagusabschnitte reichend, wird die Verbindung zwischen den einzelnen, in der Längsrichtung ziehenden Gefäßen dichter. Dabei öffnen sich wesentlich mehr in der Längsrichtung

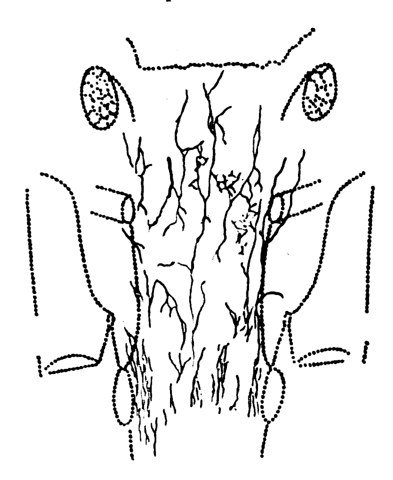


Abb. 1. Es sind nur die tatsächlich auf jeder Seite des Präparates sichtbaren Gefäße ohne Ergänzungen von der Gegenseite eingezeichnet. Die in der Skizze freien Stellen, in denen keine Gefäßzeichnung eingetragen ist, entsprechen den Injektionsstellen. Die orientierenden Hinweise sind (um die Übersichtlichkeit nicht zu beeinträchtigen) nur in Abb. 3 eingezeichnet.

ziehende feine Ästchen, die nach oben mit den beschriebenen Gefäßen und dem Netz in Hyoidhöhe Verbindungen eingehen und im Kaliber deutlich enger sind. Die in diesem Abschnitt ebenfalls vorhandene reichliche Maschenbildung zeigt nur ein völlig anderes Bild als es die Maschen im mittleren und oberen Abschnitt boten. Sind dort die Maschen nach allen Richtungen ausgedehnt, so finden sie sich hier langgestreckt und schmal, so daß mehr der Eindruck dicht nebeneinanderliegender Gefäßchen entsteht, die untereinander zahlreiche Verbindungen besitzen. Dieses Bild bleibt bis unterhalb des Ösophagusmundes, von wo an die Gefäße spärlicher und größerkalibrig werden. In diesen Gefäßen bleibt der Längsverlauf weiterhin vorherrschend gegenüber den wesentlich seltener zu findenden Querverbindungen.

Im ventrolateralen Abschnitt lassen sich ebenfalls Gefäße nachweisen, die jedoch in querer Richtung ziehen und auch weniger Verbindungen mit Nachbargefäßen eingehen als die Längsgefäße. So stellt sich in Höhe des oberen Schildknorpelrandes ein Gefäß dar, das von medial in einem kranial-konvexen Bogen in den Rec. piriformis zieht und nach unten und oben mit den benachbarten Gefäßen der dorsolateralen Wand Verbindungen eingehen. Dieses Gefäß ist im Kaliber dicker, läßt sich noch ein Stück verfolgen und kann dann, indem es sich immer mehr und mehr von der Schleimhaut nach der Tiefe zu entfernt, bei intakter Schleimhaut nicht mehr weiter beobachtet werden. Seltener ließ sich

ein ebenfalls in einem kranial-konvexen Bogen nach lateral ziehendes Gefäß in Hyoidhöhe darstellen, dessen laterales Stück zwischen Hyoid und oberem Schildknorpelrand zu liegen kommt und in gleicher Weise in tiefere Schichten zieht. Über dem Niveau des Hyoids läßt sich noch, aus dem ventrolateralen Gebiet kommend, quer oder leicht schräg nach abwärts ziehend, ein Gefäß aus dem Gaumenbogengebiet und aus dem weichen Gaumen darstellen. Im weichen Gaumen selbst sind die Gefäße meist sehr dünn und bilden ein viel feineres Netz als die Gefäße der Hinterwand.

Most bildet in seiner Abb. 1 (Tafel II/III) einen aus mehreren Gefäßen bestehenden Bogen ab, der mit den Gefäßen in der Nase in Zusammenhang steht. Die Gefäße laufen ziemlich parallel zueinander, besitzen Querverbindungen und biegen gegen die Mittellinie zu in die Längsrichtung um. Most beschreibt „vor allem in der Gegend des lymphatischen Schlundringes ein außerordentlich dichtes Netz". Waren auf unseren Präparaten an der Hinterwand Anhäufungen lymphoretikulären Gewebes sichtbar, so fanden sie sich regelmäßig knapp oberhalb des oben beschriebenen, ziemlich rein quergelagerten Gefäßnetzes, das somit wohl dem von Most beschriebenen Netz gleichgesetzt werden kann.

Von den oben beschriebenen Gefäßen stellen die die Pharynxwand durchbohrenden Gefäßstämmchen (im oberen Abschnitt in der Medianen oder knapp paramedian, das bogenförmig verlaufende Gefäß in Hyoidhöhe und das im Sinus pirif. gelegene Gefäß) Abflußwege dar. Most beschreibt — ohne Höhenangabe — für die Rachenhinterwand zahlreiche Gefäßdurchbrüche in oder nahe der Mittellinie. Diese ziehen über die Lymphonodi retropharyng. zu den Lymphonodi cerv. prof. (sup. med. und lat.). Gleichen Weg nehmen Gefäße, die im Winkel zwischen hinterer und seitlicher Pharynxwand durchtreten. Aus den unteren Pharynxanteilen verläuft der Abfluß über das im Rec. pirif. beschriebene Gefäß durch die Membr. hyothyr. zu den Lymphonodi cerv. prof. (sup. med.) (Most).

Bei den eigenen Präparaten konnte der Verlauf der die Muskelwand durchbohrenden Gefäße nur an wenigen Präparaten über eine größere Strecke an der Pharynxwand verfolgt werden. Dabei konnte eine an der seitlichen Pharynxwand gelegene Längsanastomose zwischen dem über Hyoidhöhe durchbrechenden Gefäß und dem aus dem Sinus pir. an die Außenfläche ziehenden Gefäß beobachtet werden. Bei zwei Präparaten konnte auch deutlich eine Beziehung der im oberen Bereich nach außen gelangenden Gefäße zu Lymphonodi cerv. prof. festgestellt werden.

Bei dieser allgemeinen Beschreibung der Gefäßverhältnisse konnte also eine weitgehende Übereinstimmung mit Mosts Befunden festgestellt werden, wenn auch Mosts Abbildung nicht die geschilderten Verhältnisse wiedergibt.

Neben diesen systematischen Erkenntnissen über den Lymphgefäßverlauf bei einem Individuum mittleren Lebensalters ergab sich als noch mehr bedeutungsvoller Befund die Tatsache, daß die Lymphgefäße des Pharynx in verschiedenen Altersstufen ein grundlegend unterschiedliches Verhalten aufweisen.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache ist allerdings auch die soeben erwähnte Übereinstimmung zwischen den eigenen Befunden und denen Mosts wesentlich einzuschränken, da ja Mosts Befunde nach seinen eigenen Angaben nur an Präparaten von Neugeborenen und Kindern aus den ersten Lebensjahren gewonnen wurden, die hier gegebene Beschreibung aber auf einem Präparat aus dem Zeitraum um das 30. Lebensjahr basiert.

Der Altersunterschied in der Verteilung der Lymphgefäße zeigte sich mit besonderer Deutlichkeit bei der Tuscheinjektion derart, daß sogar schon bei der Injektion selbst eine Differenzierung der Präparate möglich war. Bei einem Alter über 50 Lebensjahre mußte zur Erzielung einer Gefäßfüllung unter hohem Druck injiziert werden und die Tusche mußte noch, um eine größere Strecke zu füllen, durch Massage weiterbefördert werden. Unter dem 50. Jahr etwa gelang die Injektion schon mit leichterem Druck und es füllten sich meist auch schon ohne zusätzliche Manipulationen größere Strecken. Stammte das Präparat von einem Kind oder Jugendlichen, dann gelang die Injektion unvergleichlich leichter. Es sprangen schon bei geringem Druck und bei Injektion einer ganz kleinen Menge Tuschelösung sofort dicht nebeneinanderliegende feinste Gefäßchen auf. Auch hier öffneten sich — nur wesentlich rascher und leichter — in der Längsrichtung durchlaufende Gefäße,

bei denen sich aber allenthalben auch bei Injektion von einer Stelle aus gleich über eine kurze Strecke Seitenäste füllten.

Vor allem bei Präparaten aus dem 1. Dezennium (Abb. 2 von einem 5jährigen Kind) war das Maschenbild derart, daß Hauptlymphstraßen, wie sie vorhin beschrieben wurden, kaum feststellbar waren. Von jeder Injektionsstelle aus füllten sich sofort eine große Zahl von Ästchen und die Zahl der ein dichtes Netz bildenden Ästchen gegenüber dem Zustand beim Erwachsenenpräparat wird besser als jede Beschreibung der Vergleich der Abb. 1 und 2 veranschaulichen können, wobei die Feinheit der Netze in der Abb. 2 gar nicht in dem Ausmaß wiedergegeben werden konnte, wie sie am Präparat selbst bestand. Trotz der feinen Maschenbildung sind aber doch schon die für das Erwachsenenalter typischen engen Netze in Hyoidhöhe und in Höhe der Aryknorpel andeutungsweise herauszulesen. Vor allem das Aufhören von etwas stärkeren Gefäßen an diesen Netzen deutet die hier sich anbahnende Reduktion an. Am Präparat sind dann an mehreren Stellen neben diesen, in der Schleimhaut gelegenen Netzen auch noch mehrere submuköse Gefäße gefüllt, die jedoch in der Skizze wegen der Netzdichte nicht hervorgehoben werden können. Lediglich die durch die intakte Schleimhaut hindurch sichtbaren und im Kaliber deutlich weiteren Äste, die durch die Muskulatur hindurchziehen oder (wie das Gefäß im Rec. pirif.) durch

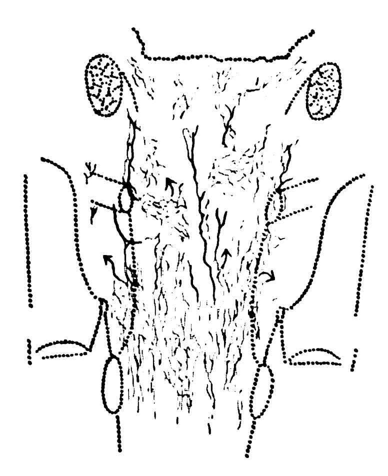


Abb. 2. Legende s. Abb. 1 und 3.

ganz tiefe Lage nicht mehr sichtbar sind, sind an der Stelle des Durchtritts oder des Unsichtbarwerdens durch einen ↗ gekennzeichnet. Von den beschriebenen Längsgefäßen sind das mediane und das an der seitlichen Abgrenzungslinie gelegene, laterale Gefäß durch ihr größeres Kaliber schon zu sehen.

Die beiden aus dem 2. Dezennium stammenden Präparate zeigen ein ähnliches Bild. Noch eine deutliche engmaschige Netzbildung, bei der jedoch die Maschen viel weiter sind. Die beim Erwachsenentyp besprochenen Hauptstraßen sind schon deutlich zu erkennen und von den Injektionsstellen füllen sich sofort mehrere Gefäße, jedoch bei weitem keine so große Zahl wie bei Präparaten aus dem 1. Jahrzehnt. Im 3. und 4. Dezennium zeigen sich vor allem in den unteren Partien keine wesentlichen Unterschiede. Die Maschen des Netzes sind noch deutlicher, doch nur noch im mittleren Abschnitt verhältnismäßig eng, in den oberen seitlichen Partien aber sehr weit oder nur angedeutet erkennbar. Die Straßen in longitudinaler Richtung treten deutlich hervor.

Im 5. Jahrzehnt ist das Bild wechselnd. Bilder, die dem beim 3. und 4. Dezennium besprochenen Typ entsprechen, sind genau so zu finden wie Formen, die mehr eine Einreihung in ein späteres Alter vermuten lassen würden oder Zwischenformen darstellen.

Während die Injektion bis gegen das 40. Jahr stets gelang, blieb in Fällen aus späterem Alter öfter die Darstellbarkeit von Gefäßen in einzelnen Abschnitten aus. Für die Präparate jenseits des 50. Lebensjahres bot sich ein gleichmäßiges Bild. Nur noch in kleinen

Abschnitten ist andeutungsweise eine Maschenbildung zu sehen, am ehesten noch der in Hyoidebene beschriebene Ring. Die Hauptstraßen dagegen treten vor allem durch ihr Dickerwerden deutlich hervor. Besonders das nahe der Mittellinie gelegene Gefäß und die beiden über Hyoidhöhe beschriebenen seitlichen Gefäße beherrschen das Injektionsbild (Abb. 3, Präparat aus dem 7. Dezennium).

Bei Betrachtung von Präparaten aus verschiedenen Dezennien fällt vor allem das Spärlichwerden der Maschenbildungen und eine stärkere Betonung der Längsstraßen gegen die höheren Lebensalter hin auf. Selbstverständlich kann bei der hier durchgeführten Art der Darstellung nicht die Behauptung aufgestellt werden, daß durch die Injektion alle vorhandenen Lymphgefäße erfaßt werden. Trotzdem bleibt, da ja an allen Präparaten die gleiche Technik angewendet wurde, der Unterschied in den verschiedenen Lebensaltern bestehen, was noch auffälliger wird, wenn man die Manipulationen hinzurechnet, die notwendig werden, um bei Präparaten jenseits des 50. Lebensjahres nur halbwegs befriedigende Injektionsergebnisse zu erzielen.

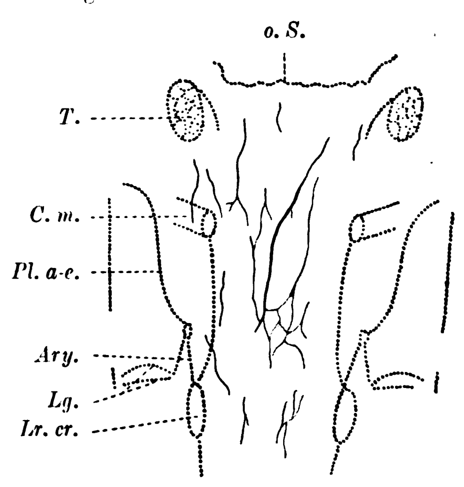


Abb. 3. *o. S.* = oberer Schnittrand im Epipharynx. *T.* = Tonsilla palatina. *C. m.* = Cornu majus des Hyoid. *Pl. a-e.* = Plica aryepiglottica. *Ary.* = Aryknorpel. *Lg.* = Lig. vocale und ventriculare. *L. cr.* = durchschnittene Lamina cricoidea.

Somit kann aus den erhobenen morphologischen Befunden auf eine, sich nach den ersten Dezennien langsam anbahnende Reduktion der Lymphgefäße in den untersuchten Abschnitten wahrscheinlich gemacht werden, die in mittleren Lebensaltern zu einer Vergröberung des Maschenbildes und zum Hervortreten von Längsstraßen führt, wobei jenseits des 50. Lebensjahres nur noch spärliche Netzbildungen neben den weiterbestehenden Längsgefäßen zu erkennen sind.

Unterschiede zeigten sich auch bei Präparaten, an denen zum Zeitpunkt der Injektion Zeichen einer akuten Entzündung zu sehen waren. Bei diesen gelang die Lymphgefäßdarstellung im Randgebiet der Entzündung besonders leicht, auch dann, wenn in diesen Arealen normalerweise eine Füllung der Gefäße (dem Alter entsprechend) mit Schwierigkeiten verbunden war. Im Zentrum der Entzündung konnte dagegen eine Injektion überhaupt nicht, oder nur ganz spärlich, erzielt werden. Auch der Widerstand des Gewebes war gänzlich anders. Hier mußte ein wesentlich größerer Druck angewandt werden und das erreichte Injektionsbild erinnerte mit seinem etwas eingesunkenen Hof, der durch einen scharf abgegrenzten Tuschefleck gebildet war (sonst war nie eine scharfe Abgrenzung zu sehen) und einem prominierenden, blassen Wall sehr an eine intrakutane Quaddel. Aus solchen Arealen heraus füllten sich keine Lymphgefäße, so daß in diesem Zusammenhang an eine Kompression der Lymphgefäße im Zentrum der Entzündung durch die maximal ausgeweiteten kleinsten Blutgefäße und Kapillaren gedacht werden muß.

Somit zeigt die gute Darstellung im Randgebiet der Entzündung, wie sehr die Darstellbarkeit der Lymphgefäße mittels Injektion von in vivo gegebenen Zuständen abhängig ist.

Unsere Untersuchungen zeigen also, daß mit Einsetzen der Pubertät und damit bei wesentlicher Rückbildung des lymphatischen Gewebes eine Veränderung des Lymphgefäßnetzes eintritt, welches sich zu diesem Zeitpunkt aus einem mehr oder minder gleichmaschigen Netz zu bestimmten Abflußbahnen formiert. Diese auffallende Schleimhautversorgung mit Lymphgefäßen im 1. Lebensjahrzehnt scheint uns aber nicht nur im Zusammenhang mit dem lymphatischen System wesentlich, sondern auch im Hinblick auf die Frage bakterieller und virusbedingter Infektion im Kindesalter. Denn während das lymphatische System gegen bakterielle Infekte einen Abwehrmechanismus darstellt, in dem eingedrungene Keime über die Lymphbahnen in die Lymphknoten gebracht und dort unschädlich gemacht werden, so werden die ins Lymphgefäßsystem eingedrungenen Viren nicht nur nicht abgetötet, sondern sie fixieren sich an die weißen Blutkörperchen und werden durch diese über den ganzen Organismus propagiert. Je stärker also ein lymphatisches System ausgebildet ist, um so stärker der bakterielle Schutz, um so geringer der gegen Viren. Es findet sich somit eine Parallelität zwischen der Häufigkeit der Viruserkrankungen (Kindesalter) und dem starken Ausgeprägtsein von Lymphgefäßnetzen im Rachenabschnitt, wobei selbstverständlich die grundlegende Bedeutung der humoralen Komponente dieser Erkrankungen nicht übersehen werden soll.

Unerwartet sind die Befunde, die uns zeigen, daß die Umformung des Lymphgefäßsystems, beginnend zur Zeit der Pubertät bis annähernd zum 50. Lebensjahr dauert, um erst dann für das weitere Leben ein stationäres Bild zu geben. Wir glauben nicht, daß diese Umformung (vom 15. bis zum 50. Lebensjahr) allein durch einen Schwund lymphatischen Gewebes zu erklären ist, zumal dieser während dieser Zeitspanne sicher nicht sehr bedeutend ist. Dagegen dürfte die natürliche Beanspruchung der Rachenschleimhaut auch für ihr Lymphgefäßsystem von Bedeutung sein, gehen doch gerade über diese so belastete Schleimhaut eine Unzahl entzündlicher Veränderungen. Diese aber führen, wie die Darstellung der letzten Untersuchungen zeigen, im Zentrum zu einem zumindest passageren Lumenverlust der Lymphgefäße, ein Umstand, der bei Wiederholung des Geschehens zusammen mit der entzündlichen Alteration der Lymphgefäßendothelien zu einem Veröden der kleineren Gefäße führen könnte.

Der Umstand, daß wir um das 50. Lebensjahr gelegentlich ein noch gut entwickeltes Lymphgefäßsystem finden, gelegentlich aber auch schon den Alterstyp mit nur wenigen großen, derben Gefäßen, könnte uns neben anderem die Verschiedenheit bei der Metastasierung mancher äußerer Kehlkopfkarzinome erklären, wobei einer länger dauernden Metastasenfreiheit eines Falles eine rasche Metastasierung eines anderen gegenübersteht.

Abschließend drängen unsere Befunde noch zu zwei Überlegungen. Es fällt auf, daß während des ganzen Lebens, trotz der altersmäßigen Rarifizierung des Lymphgefäßsystems, z. B. in Hyoidhöhe, ein Ring mit netzartigem Aufbau — zumindest angedeutet — bestehen bleibt. Nun haben wir schon anfangs darauf hingewiesen, daß das Lymphgefäßsystem (Drinker und Field, zit. bei Eppinger) befähigt ist, Stoffe mit höherem Molekulargewicht aus dem Gewebssaft aufzunehmen, also z. B. eine eiweißreiche Flüssigkeit, wie sie während einer Entzündung auftritt. Je reicher das Lymphgefäßnetz sein wird, um so leichter wird es diese Aufgabe erfüllen können und es erscheint möglich, daß es sich bei derartigen persistenten Netzteilen um einen Schutzmechanismus handelt, da gerade hier im Bereiche des gemeinsamen, engen Luft- und Speiseweges gefährliche Schleimhautschwellungen möglichst verhütet werden sollen.

Zum anderen aber erscheint uns die Lymphgefäßverarmung der Pharynxschleimhaut jenseits des 50. Lebensjahres als eine Beeinträchtigung für die normalen biologischen Abläufe daselbst. Trifft eine derart veränderte Schleimhaut eine Alteration, die mit einer zelligen und humoralen Exsudation beantwortet wird (Entzündung), so wird es nur zu einem verzögerten Abtransport der eiweißreichen Entzündungsflüssigkeit im interstitiellen Raum kommen, wodurch der pathologische Prozeß protrahiert wird und zu einer Vermehrung

des Bindegewebes führen kann (lange Dauer katarrhalischer Erkrankungen im Pharynx älterer Individuen). Die Lymphgefäßverarmung der Schleimhaut würde somit einen Verlust an Widerstandskraft und Anpassungsfähigkeit bedeuten.

Literatur.

Bartels, P., Das Lymphgefäßsystem. Handb. d. Anatomie d. Menschen, 1909. — **Dalla Rosa,** Verh. d. Anat. Ges. 1900. — **Eppinger, H.,** Permeabilitätspathologie, 1949. — **Gerota,** Anat. Anz. XII (1896). — **Hellman, T.,** Lymphgefäße, Lymphknötchen und Lymphknoten. Handb. d. mikrosk. Anatomie d. Menschen, 1930. — **Magnus, G.,** Dtsch. Ztschr. f. Chir. **175,** 147—178. — **Most, A.,** Die Topographie d. Lymphgefäßapparates d. Kopfes u. d. Halses, 1906. — Ders., Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt. S. 75—94 (1901). — Ders., Dtsch. Ztschr. f. Chir. **57,** 199—230 (1900). — Ders., Anat. Anz. **15,** S. 387—393. — **Wetzel, G.,** Lymphgefäße. Handb. d. Anat. d. Kindes (Peter, Wetzel, Heiderich), 1938. — **Yoffey, J. M.,** The Nose in relation to the cerebrospinal fluid and lymph stream, Arch. of Disease in Childhood, **24,** 118, June 1949.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg.
Direktor Prof. Dr. E. Kirch.)

Zur Pathogenese und Begutachtung des chronischen Hämatoms der Dura mater.

Von **W. Wepler.**

Die „blutende Dura" oder besser das bei der blutenden Dura entstehende chronische Hämatom ist häufig ein versicherungsrechtliches Problem und damit Gegenstand sachverständiger Begutachtung. Die gutachtlichen Entscheidungen können dabei nicht auf der festen Basis für diese Erkrankung allgemein anerkannter ätiologischer und pathogenetischer Faktoren fußen, sondern sie sind abhängig von der persönlichen Einstellung des Einzelnen, von seiner speziellen Erfahrung, manchmal auch von der Ansicht eines Autors, dessen Arbeit über dieses Problem dem Gutachter zufällig in die Hand kam. So kann man feststellen, daß heute im allgemeinen bei Chirurgen und Neurochirurgen die Tendenz besteht, das chronische Hämatom der Dura mater als subdurales Hämatom anzusehen und daher mit einem Trauma in unmittelbare ursächliche Beziehung zu bringen, während die Pathologen unter dem Eindruck der Virchowschen Lehre von der Pachymeningitis hämorrhagica interna eher geneigt sind, die Bedeutung des Traumas abzulehnen oder doch jedenfalls einzuschränken. Diese Diskrepanz beruht im wesentlichen darauf, daß über die Pathogenese keine einheitliche Ansicht besteht, ja daß darüber seit Jahrzehnten ein heftiger wissenschaftlicher Kampf geführt wird, der auch heute noch keineswegs endgültig entschieden ist, wenn auch durch zahlreiche neue Tatsachen das Gesamtbild sich abzurunden scheint.

Zunächst seien daher einige Bemerkungen erlaubt, die sich aus der Literatur und aus eigenen umfänglichen Untersuchungen ergeben (ich gehe dabei auf die ältere Literatur nicht ein; sie ist den großen zusammenfassenden Arbeiten von Hanke, Link, Bannwarth, Krayenbühl und Noto, Peters sowie meinen eigenen Arbeiten zu entnehmen).

Hanke, der 1939 das Beobachtungsgut von Olivecrona bearbeitete, kam auf Grund der vorwiegend klinischen Untersuchungsmethoden zu dem Schluß, bei so gut wie allen Fällen chronischer Hämatome der Dura handle es sich um subdurale Hämatome, deren Ursache fast immer ein Trauma sei, selbst dann, wenn ein solches in der Anamnese negiert werde. Die Pachymeningitis häm. int. wurde dabei noch noch als ganz unwesentliche Erscheinung am Rande erwähnt.

1945 hat Link dann seine Erfahrungen mitgeteilt, die er an 556 Sektionsfällen und nach umfänglichen histologischen Untersuchungen gewonnen hatte. Er lehnt danach das Vorkommen eines chronischen Subduralhämatoms rundweg ab. Für ihn gibt es nur

ein akutes, subdurales Hämatom, das zum Tode führen kann oder das durch Organisation des ergossenen Blutes unschädlich gemacht wird. Davon grundsätzlich zu trennen ist das chronische Hämatom, das immer intradural liegt und aus einer degenerativ-hyperplastischen Veränderung der inneren fibrösen Duraschicht — dem, was man sonst als Pachymeningitis häm. int. bezeichnet — hervorgeht. Ätiologisch spielen dabei Traumen im Sinne der Entstehung gar keine, im Sinne der Verschlimmerung nur eine untergeordnete Rolle, und zwar ausschließlich dann, wenn sehr bald nach der Verletzung klinische Symptome auf eine traumaabhängige Blutung hinweisen.

Die Verschiedenheit dieser beiden Standpunkte ist wohl nur durch die Verschiedenheit der Untersuchungsmethoden zu erklären. Für den Kliniker steht die Anamnese im Vordergrund, während das Problem des anatomischen Krankheitsablaufes ihn weniger interessiert. Für den Morphologen aber ist letzteres das Wesentliche. Um eine Brücke zwischen beiden Standpunkten zu schlagen, wurde von anderer Seite versucht, in klinisch-pathologischer Zusammenarbeit dem Problem näherzukommen, speziell mit der Frage, ob es gelingt, „traumatische subdurale Hämatome" von „idiopathisch-intraduralen Hämatomen" histologisch zu trennen.

Schon 1941 hatte v. Albertini aufbauend auf den Untersuchungen von Jores und seinen Schülern an histologischen Schnitten und an Häutchenpräparaten Merkmale herausgearbeitet, die es nach seiner Ansicht gestatten, die idiopathisch-intradurale von der traumatisch-subduralen Blutung zu unterscheiden. Bei ersterer sei regelmäßig eine stark vaskularisierte durch submesotheliale Kapillarwucherung entstehende Pseudomembran nachzuweisen, während man bei letzterer eine dichte faserreiche, durch Organisation des subduralen Koagulums entstehende Neomembran finde. Diese Unterscheidungsmöglichkeit werde noch unterstützt dadurch, daß die traumatischen Blutungen, die häufig aus den Brückenvenen erfolgen sollen, bis an die Falx heranreichen, während die idiopathischen mehrere Zentimeter seitlich der Mittellinie enden. Schwierigkeiten der Differentialdiagnose seien nur dann gegeben, wenn bei länger bestehenden idiopathischen Hämatomen durch fortgeschrittene zusätzliche Organisation die Gefäßwucherung überdeckt sei.

Diese Befunde wurden dann von Krayenbühl und Noto an einem umfangreichen Beobachtungsgut in Zusammenarbeit mit v. Albertini bzw. dem Züricher Pathologischen Institut, und zwar meist an Probeexzisionen in Verbindung mit der Anamnese überprüft. Das Ergebnis ist nicht so überzeugend, wie man hätte erwarten können insofern, als sich sowohl bei den traumatischen wie bei den idiopathischen Fällen Abweichungen in der Deutung ergeben haben. Es fällt auf, daß in allen Fällen, die nach der Operation starben und seziert wurden, unabhängig von der klinischen Ansicht eine Pachymeningitis häm. int. festgestellt worden ist. Da auch in den vorhergehenden Arbeiten v. Albertinis nie ein Sektionsfall mit reinen mehr oder weniger verschwielten Granulationen ohne Kapillarwucherung beschrieben wurde, erscheint die Frage berechtigt, ob es solche Fälle überhaupt gibt? Ob man nicht vielmehr bei entsprechend ausgedehnter Untersuchung vor allem am Rande des Hämatoms immer auf solche Kapillarhyperplasie stößt, die dann eine Entscheidung, ob traumatisch oder idiopathisch nicht mehr gestattet. Jedenfalls halte ich es nach diesen Ergebnissen für gefährlich, auf der histologischen Untersuchung einer Probeexzision ein Gutachten aufzubauen.

Auch Peters kommt auf Grund seiner klinisch-anatomischen Untersuchungen zu dem Schluß, daß neben dem pachymeningitischen intraduralen ein traumatisches, chronisches, subdurales Hämatom vorkommt. Letzteres entstehe nur bei mittelschweren bis schweren Schädeltraumen. Es sei identisch mit dem akuten Subduralhämatom von Link, d. h. also, die Blutung erfolge unmittelbar im Anschluß an das Trauma, die Raumbeengung werde aber durch die Plastizität des Gehirns kompensiert und führe erst nach längerer Zeit (Wochen oder Monaten) zu klinischen Erscheinungen dann, wenn der Kompensationsmechanismus erschöpft sei und damit Dekompensation eintrete. Der Nachweis unorganisierter und flüssiger Teile des Hämatoms sei zeitlich bedingt, da im gegebenen Fall die Spanne zwischen Trauma und Operation nicht ausgereicht habe, das Gesamthämatom zu organisieren. Als wesentliches Unterscheidungsmerkmal zwischen intra- und subduraler

Blutung wird noch der Befund der inneren Hämatomkapsel angesehen, die bei ersterer aus lebendem Bindegewebe, bei letzterer (Untersuchung der Probeexzision eines Falles) aus einem Fibrinhäutchen bestehe.

Diese Vorstellungen haben den Vorteil, die Schwierigkeiten überzeugenden Nachweises einer chronischen Blutungsquelle zu umgehen. Dieser Nachweis ist nie recht gelungen. Man hat an Zerreißungen von Brückenvenen gedacht, die in Nachschüben bluten sollen, ohne eine rechte Vorstellung davon zu haben, wie dies möglich sei. Man hat andererseits nachzuweisen versucht, das einmal entstandene Hämatom werde dadurch vergrößert, daß infolge kolloid-chemischer Differenzen Liquor aus dem Subarachnoidalraum in das Hämatom hineindiffundiere. All diese nicht sehr einleuchtenden Theorien, denen bereits von zahlreichen Seiten widersprochen worden ist, werden also auch von Peters abgelehnt, ohne allerdings überzeugend ersetzt zu werden. Der Ansicht, die Blutung sei von Anfang an in gleichem Umfang vorhanden, ihre Raumforderung werde aber zunächst kompensiert, steht die allgemeine Erfahrung gegenüber, daß lebende Organismen oder Teile derselben sich an veränderte Bedingungen im Laufe der Zeit anpassen, ja die Anpassungsfähigkeit an wechselnde Anforderungen der Um- oder auch der Innenwelt dient geradezu zur Definition alles Lebendigen. So sollte man erwarten, daß ein genügend großes Hämatom, das plötzlich entsteht, entweder mit dem Leben nicht mehr vereinbar ist oder aber sofort starke Beschwerden macht, die sich später nicht steigern, sondern durch Anpassung verringern müßten. Die Dekompensation des Herzens bei Hypertonie oder Klappenfehler ist ein ganz anderes Ereignis. Sie ist die Folge einer dauernden funktionellen Überbelastung, der die anfängliche Anpassung nicht mehr gewachsen ist, während wir beim Durahämatom einen gleichbleibenden Dauerzustand vor uns haben, der zwar anfangs eine Anpassung erfordert, später aber bei gleichbleibender Größe der Blutung keine zusätzliche Belastung darstellen kann.

All diese ernsthaften und verdienstvollen Forschungen können also nicht als beweisende Lösungen des Problems angesehen werden. Die eigenen Untersuchungen an über 300 makroskopisch unveränderten Duren Erwachsener und an fast 50 Hämatomfällen haben mir folgendes gezeigt: 1. In 5—6 % der Erwachsenen fast ausschließlich über 50 Jahre treten spontan ohne Beziehung zu einem Trauma Vorstadien eines Durahämatoms auf. Sie bestehen in Dissoziation der inneren Duraschicht (Pachymeningiosis dissecans) mit Entwicklung zahlreicher, meist weiter dünnwandiger Gefäße, die mehr Sinusoide als Kapillaren darstellen und die schließlich zu einer Art gefäßreicher Neomembran werden. 2. Bei sämtlichen Fällen mit Hämatom ist an dessen äußerer Kapsel, sicherer aber etwas entfernt von dem eigentlichen Hämatom eine solche Pachymeningiosis dissecans nachweisbar. In einem Fall reichte sie bis zur Basis hinunter und schloß auch die Falx sowie die Oberfläche des Tentoriums ein. In einem anderen wurde sie erst an Nachschnitten gefunden, während zunächst die äußere Hämatomkapsel ausschließlich aus einer derben narbigen Bindegewebsschwiele bestand. Ausgerechnet dieser Patient hatte aber kurz vor dem Auftreten klinischer Erscheinungen nur ein typisches „Bagatelltrauma“ erlitten, indem er sich in der Holzlege den Kopf anstieß, so daß er „ordentlich brummte“. Bewußtlosigkeit oder Erbrechen hatten nicht bestanden, so daß klinisch — entsprechend den Forderungen von Peters — ein subdurales Hämatom unwahrscheinlich war, an einer Probeexzision aber hätte diagnostiziert werden müssen. 3. In allen Hämatomfällen, denen zum Teil heftige Traumen mit Commotio allerdings immer ohne Schädelbruch vorausgegangen waren, fand sich eine lebende bindegewebige innere Hämatomkapsel. Ein reines Fibrinhäutchen, wie es Peters beschreibt, habe ich also nie gefunden. Das läßt mich daran denken, daß der einmalige Befund von Peters, der an einer Probeexzision erhoben wurde, dadurch zustande kam, daß ein wahrscheinlich sehr zartes Häutchen — die Häutchen können äußerst dünn sein — den Manipulationen bei der Operation zum Opfer fiel.

Diese Befunde bringen mich zu der Überzeugung, daß — sei es mit, sei es ohne Trauma — beim Hämatom der Dura eine Pachymeningiosis dissecans der Blutung vorausgeht. Ein chronisches subdurales Hämatom habe ich jedenfalls nie

gesehen und es scheint auch, soweit ich das übersehe, bisher in keinem Sektionsfall unzweideutig beschrieben worden zu sein. Ich teile somit hinsichtlich der Pathogenese des Durahämatoms weitgehend die Ansicht von Link.

Eine andere Frage ist jedoch die Ätiologie. Damit komme ich auf das hier besonders interessierende Problem des Traumas.

Die Pachymeningoisis dissecans ist klinisch symptomlos. Sie kommt bei älteren Menschen (über 50 Jahre) häufig vor, ist bei jüngeren dagegen selten. Es besteht also deutliche Altersabhängigkeit. Beziehung zu anderen Erkrankungen habe ich bei der serienmäßigen Untersuchung — abgesehen von hämorrhagischen Diathesen — nicht feststellen können.

Hämatome, die klinische Erscheinungen machen oder gar zum Tode führen, sind demgegenüber sehr viel seltener. Sie kommen bei Gefäßerkrankungen und Herzleiden mit allgemeiner Stauung, bei Blut-, Leber-, Nieren- und Nierenbeckenkrankheiten vor. Besonders häufig trifft man sie bei Hirnerkrankungen, die mit vermindertem Schädelinnendruck einhergehen (Altersatrophie, Zerebralsklerose). Dieser Befund hat in Verbindung mit der oft nachweisbaren Hypo- oder Aliquorrhöe zu der Annahme veranlaßt, daß Herabsetzung des Schädelinnendruckes eine für alle Fälle geltende Grundforderung zur Entstehung eines Hämatoms darstelle (Schaltenbrand, Wolff). Bei einem Teil der Fälle ist ein Grundleiden nicht nachweisbar. Ein sehr großer Teil jedoch hat ein Trauma, und zwar häufig ein leichteres Schädeltrauma in der Anamnese. Diese Tatsache wird schon von den Zahlen Links unterstrichen, der 65mal ein idiopathisches Hämatom (komplizierte Pachymeningitis häm. int.), aber 112mal ein Hämatom mit Trauma beobachtete, wobei allerdings nur in 87 Fällen das Trauma sicher nachgewiesen werden konnte.

In klinischen, vor allem zahlreichen neurochirurgischen Statistiken, in denen natürlich nur die schweren Erkrankungen erscheinen, wird die Rolle des Traumas mit 54% (Krayenbühl und Noto), 71,5% (Hanke), 88% (McKenzie), 91% (Rand) angegeben. Der Neurologe Bannwarth spricht von der „überragenden Rolle“, welche das stumpfe Schädeltrauma in der Entstehung des Durahämatoms spielt.

Im Gegensatz zu bisherigen Deutungsversuchen ergibt sich aus meinen Befunden in Verbindung mit diesem Ursachenkreis nunmehr die Notwendigkeit, ein Prinzip zu finden, das den regelmäßig intraduralen Blutungen idiopathischer und traumatischer Natur gemeinsam ist. Dieser Frage ist Bannwarth mit Rickerschen Gedanken nachgegangen. Er kommt dabei zu der Feststellung, daß in jedem Fall das Hämatom der Dura Folge einer lokalen Durchblutungsstörung, einer peristatischen Hyperämie, mit Erythrodiapedese darstellt. Ursache dieser Durchblutungsstörung sind verschiedene Reize endogener und exogener Natur, unter denen das Trauma häufig ist, aber durchaus keine Sonderstellung einnimmt. All diese Reize bewirken an der kapillarreichen Innenschicht der Dura funktionell eine peristatische Hyperämie. Anatomisch werden sie mit dissoziierender Lockerung des Gewebsverbandes beantwortet, die man vielleicht als seröse Entzündung ansprechen darf. Der Prozeß kann sofort klinisch in Erscheinung treten oder er kann zunächst latent bleiben und dann durch geringfügige, nicht erkennbare Anlässe zu frischer Blutung führen und damit in eine klinisch manifeste Erkrankung progredienter Art übergehen. Auch der Reiz einer schon vorhandenen leichteren Blutung, ein etwa traumatisch entstandener Unterdruck im Schädelinnenraum durch Aliquorrhöe (Schaltenbrand, Wolff) oder die dem kindlichen Hämatom manchmal vorausgehende eitrige Influenzabazillen-Meningitis (Koch) können ein solcher Anlaß sein. Mit dieser Vorstellung lassen sich chronischer Verlauf, Auftreten von Schüben, Nachweis frischer Blutungen in alten Hämatomen und die Heilerfolge nach Entleerung des Hämatoms erklären. Auch die Genese traumatischer und idiopathischer Hydrome der Dura kann man leicht in diese Theorie einbauen, da die Kapillarpermeabilität nicht in allen Fällen und nicht an der ganzen Dura bis zur Erythrodiapedese gesteigert zu sein braucht (Bannwarth), sondern beim Durchtritt von Serum bzw. Plasma stehenbleiben kann. Nur so gelingt es, das Vorkommen von Hämatom und Hydrom bei dem gleichen Patienten (Dandy, Okonek u. v. a.) zu erklären, was bisher allen Deutungsversuchen trotzte.

Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich für die Genese des chronischen Durahämatoms hinsichtlich einer unfallgutachtlichen Beurteilung eine Reihe von Folgerungen:

1. Es gibt ein chronisches Durahämatom ohne Trauma besonders bei älteren Menschen (über 50 Jahre) und bei Säuglingen! Es ist häufig, aber durchaus nicht in allen Fällen, doppelseitig. Untersucht man aber die hämatomfreie Seite der Dura histologisch, so findet man so gut wie regelmäßig Vorstadien in Form der Pachymeningiosis dissecans.

2. Eine vorbestehende, an sich progrediente Erkrankung der Dura kann durch ein Trauma verschlimmert werden. Dabei steht die Blutung in engem, zeitlichem Zusammenhang mit einem Schädelunfall und der Tod kann rascher eintreten, als man bei natürlichem Ablauf hätte erwarten müssen. In diesem Sinne ist die Rolle des Traumas von Link beurteilt worden. Man wird eine solche Sachlage dann annehmen dürfen, wenn schon vor dem Trauma subjektive Beschwerden bestanden haben und wenn bei der mikroskopischen Untersuchung neben zweifellos älteren Veränderungen ausgedehntere frischere Blutungen gefunden werden. Die Bedeutung des Traumas ist in solchen Fällen von seiner Intensität und von der Extensität des Gesamtprozesses abhängig. v. Albertini neigt dazu, in solchen Fällen unter Betonung, daß die Qualität biologischer und pathologischer Geschehnisse im Gegensatz zur Quantität kaum abzuschätzen sei, dem Unfallereignis 50% an der Verschlimmerung zuzubilligen. Link und Peters möchten nicht so generell entscheiden, sondern jeden Fall in seinen Einzel- und Besonderheiten beurteilt wissen. Dabei könnte dem Trauma bei entsprechender Sachlage auch weniger als die Hälfte an der Verschlimmerung zugesprochen werden. Diese Ansicht wird der Sachlage sicher am besten gerecht.

3. Eine schwaches oder mittelstarkes Trauma kann eine im Sinne der Pachymeningiosis dissecans erkrankte Dura treffen, ohne daß vorher Anhaltspunkte für Progredienz dieses Prozesses bestanden, d. h. also, ohne daß vor dem Trauma klinische Erscheinungen und somit anatomisch größere Blutungen vorhanden waren. Daß es solche Zustände gar nicht selten gibt, beweisen meine Serienuntersuchungen makroskopisch unveränderter Duren, beweisen auch die von Link beobachteten zahlreichen Fälle „unkomplizierter Pachymeningitis häm. int.". Sie kommen fast nur in höherem Alter vor, können sicher lange Zeit bestehen und müßten viel häufiger zum Durahämatom führen, wenn die Momente des täglichen Lebens wie Bücken, Husten, Niesen, Defäkation (Peters) ursächlich von wesentlicher Bedeutung wären. Ich glaube überhaupt, daß man diese Momente im Gegensatz zur intrazerebralen Massenblutung viel geringer bewerten muß. Die Blutung beim Durahämatom ist ja nicht Folge der Widerstandslosigkeit einer geschädigten Gefäßwand erhöhtem Druck gegenüber, sondern vielmehr Zeichen kapillärer Permeabilitätsstörung, die dem örtlichen Gewebsstoffwechsel, insonderheit der Sauerstoffversorgung und dem Zustand der Gefäßnerven unterliegt.

In solchen Fällen stellt das Schädeltrauma den Reiz dar, der für die Entwicklung der Krankheit richtunggebende Bedeutung hat, indem er deren fortschreitenden Charakter erst auslöst (Wepler 1949). Klinische Erkrankung und eventuell tödlicher Ausgang sind dann wesentlich durch das Trauma bestimmt, das durchaus auch leichter Art sein kann. Der zeitliche Abstand zwischen Trauma und ersten klinischen Erscheinungen ist dabei sehr wechselnd. Während die unter 2. genannten Fälle oft schon bald nach dem Unfallereignis (Stunden oder höchstens Tage) Beschwerden bekommen, können hier Wochen, selbst Monate darüber vergehen. Das dürfte damit zusammenhängen, daß der bei den anderen Fällen bereits vor dem Trauma vorhandene blutungsbereite Zustand erst posttraumatisch entstehen muß. Gewiß können auch in diesen Fällen schon früh klinische Symptome auftreten, wenn ich auch nicht der Meinung bin, daß die unmittelbar nach dem Unfall vorkommenden Kopfschmerzen, Schwindel oder Übelkeit, die später möglicherweise wieder verschwinden, verwertbare Zeichen für ein Durahämatom sind, wie Peters annimmt. Solche Symptome können doch nach jedem Schädeltrauma, auch ganz ohne Durablutung, auftreten.

Natürlich ist in diesen Fällen das Trauma auch nur im Sinne der Verschlimmerung wirksam. Da es aber wesentliche Bedeutung hat, darf man es immer mit mindestens 50 % ansetzen. Die traumabedingte Verkürzung des Lebens um mindestens ein Jahr ist ebenfalls regelmäßig anzunehmen, da ja die Pachymeningiosis dissecans bis an ein viel späteres Lebensende ganz bedeutungslos hätte bleiben können.

4. Es gibt ein echtes chronisches Durahämatom allein durch Trauma. Im Gegensatz zu Link u. a. kann man an dieser Tatsache bei Berücksichtigung der Bannwarthschen Vorstellungen, der oben dargestellten eigenen Befunde und Deutungen sowie der Anamnese nicht zweifeln. Ein solches rein traumatisches Hämatom kann bei ganz gesunden Menschen ohne vorbestehende Grundkrankheit und offenbar in jedem Lebensalter auftreten. Gerade hierin liegt ein wesentlicher Unterschied gegenüber den Fällen, bei denen prätraumatisch bereits eine Pachymeningiosis dissecans bestand, die ja nach ausgedehnter Erfahrung fast nur jenseits von 50 Jahren vorkommt. Die vor allem von Neurochirurgen in größerer Zahl mitgeteilten Hämatomkranken im Alter zwischen 20 und 50 Jahren (Okonek, Asenjo) oder noch jüngere (Säuglinge lasse ich außer Betracht) gehören hierher. Sie waren öfter der Ausgangspunkt für die Angriffe auf die Lehre von der Pachymeningitis, sie sind Ursache für den manchmal starken (Okonek), manchmal aber auch nur geringen (Krayenbühl und Noto) Unterschied der Altersstatistiken von Neurochirurgen und Pathologen.

Die ersten klinischen Erscheinungen treten in verschiedenem zeitlichen Abstand von dem Trauma auf. Im allgemeinen besteht ein deutliches freies Intervall, das man gewissermaßen als Inkubationszeit der Pachymeningiosis dissecans ansehen kann. Handelt es sich um jüngere Menschen, so ist anscheinend häufiger ein schwereres Trauma notwendig, um den Prozeß an der Dura in Gang zu setzen. Man könnte das so zu erklären versuchen, daß bei jüngeren Menschen der zum Zustandekommen der Kreislaufstörung erforderliche „lokale Faktor", der bei älteren häufig durch die traumaunabhängige Pachymeningiosis gegeben ist, fehlt. Das soll natürlich nicht heißen, daß bei älteren Menschen reine traumatische Durahämatome nicht vorkommen; sie sind aber sicher seltener.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß traumatische Durahämatome häufiger einseitig sind als Hämatome, die durch Traumen nur verschlimmert wurden. Das gilt auch für die bei letzteren auf der Gegenseite fast regelmäßig nachweisbaren Vorstadien, die beim reinen Trauma für gewöhnlich fehlen.

Das Urteil „rein traumatisches Durahämatom" ist somit abhängig von dem Nachweis eines zumindest in jüngeren Jahren mittelschweren Schädeltraumas, von einem, dem Zeitraum zwischen Trauma und Untersuchung entsprechenden histologischen Befund und — in der Regel — von dem Fehlen makroskopischer und histologischer Veränderungen auf der Gegenseite.

Insgesamt zeigt diese Analyse, daß die Begutachtung des chronischen Durahämatoms außerordentlich schwierig ist, da man je nach dem Fall mit guten Gründen den Unfallzusammenhang einerseits glatt ablehnen, andererseits mit geringem Prozentsatz, oder als richtunggebend verschlimmernd oder als allein ursächlich anerkennen kann. Neben der Kenntnis der pathogenetischen Probleme sind daher eine genaue Anamnese und ausgedehnte histologische Untersuchung unbedingt erforderlich. Diese Zeilen wenden sich daher vor allem an den Pathologen. Der Kliniker ist demgegenüber fast ausschließlich auf die Anamnese angewiesen. Eine Probeexzision ist nicht in der Lage, die Situation nach irgendeiner Seite hin entscheidend zu klären. Ich halte sie daher für entbehrlich. Die klinische Beurteilung ist damit zwar unsicherer, sie kann aber nunmehr bei Berücksichtigung unserer heutigen pathogenetischen Vorstellungen einheitlich sein.

Zusammenfassung.

1. Das chronische Hämatom der Dura liegt immer intradural und geht aus dem als Pachymeningiosis dissecans bezeichneten Vorstadium hervor.

2. Der gesamte Prozeß ist Folge lokaler Durchblutungsstörung mit erhöhter Gefäßpermeabilität, die durch unspezifische Reize verschiedener Art ausgelöst wird (Bannwarth).



3. Unter diesen Reizen spielt das einmalige, meist leichtere bis mittelschwere Schädeltrauma eine wesentliche Rolle.

4. Nach unseren heutigen Vorstellungen können Pachymeningiosis dissecans und chronisches Hämatom der Dura durch ein Trauma sowohl ausgelöst als auch verschlimmert werden.

5. Die sich daraus ergebenden gutachtlichen Konsequenzen sind nur bei genauester Kenntnis der Vorgeschichte und nach eingehender histologischer Untersuchung einwandfrei zu beurteilen.

Literatur.

v. Albertini, A., Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **4**, 442 (1941). — Ders., Ebenda **5**, 293 (1942). — **Asenjo,** zit. nach Okonek. — **Bannwarth, A.,** Sammlg Psychiatr. u. Neurolog. Einzeldarstellungen. Thieme, Stuttgart 1949. — **Hanke, H.,** Das subdurale Hämatom. J. Springer, Berlin 1939. — **Jores, L., u. Laurent, H.**. Beitr. path. Anat. **29**, 486 (1901). — **Krayenbühl, H., u. Noto, G.,** Das intrakranielle subdurale Hämatom. Huber, Bern 1949. — **Link, K. H.,** Veröffentl. a. d. Konstitutions- u. Wehrpathologie. G. Fischer, Jena 1945. — **McKenzie, K.,** Canad. med. Assoc. J. **26**, 534 (1932). — **Okonek, G.,** Bruns' Beitr. **172**, 630 (1942). — Ders., Ebenda **180**, 521 (1950). — **Peters, G.,** Fortschr. d. Neurol. u. Psychiatr. **19**, 485 (1951). — **Rand, C. W.,** Arch. Surg. **18**, 1176 (1929). — **Schaltenbrand, G.,** Zbl. Neurochir. **3**, 290 (1938). — Ders., Arch. Ohren- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk. **165**, 1 (1949). — **Wepler, W.,** Zbl. f. Neurochir. **10**, 292 (1950). — Ders., Verh. Dtsch. Ges. Path. **34** (1950). — Ders., Verh. d. Physikal.-med. Ges. Würzburg 1953 (im Druck). — Ders., Verh. Dtsch. Ges. Path. **37** (1953) (im Druck). — **Wolff, H.,** Die Bedeutung des verminderten Liquordruckes in der Klinik. Sammlg Psychiatr. u. Neurolog. Einzeldarstellungen **17**. Thieme, Leipzig 1942.

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. W. Fischer, Jena; für den Anzeigenteil: Kurt Schröder (VEB Gustav Fischer Verlag), Jena, Villengang 2, Ruf: 4141, 4142; z. Z. gilt Anzeigenpreisliste Nr. 2. Verlag: VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, Villengang 2, Ruf: 4141, 4142; Satz und Druck: Druckerei „Magnus Poser" Jena, Zweigbetrieb, V/10/2. Printed in Germany. Veröffentlicht unter der Lizenznummer 2212 des Amtes für Literatur und Verlagswesen der Deutschen Demokratischen Republik.

Zentralblatt
für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Bd. 91 Ausgegeben am 22. März 1954 Heft 9/11

Originalmitteilungen.

Nachdruck verboten.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes.
Direktor: Prof. Dr. med. W. Rotter.)

Über die Beobachtung eines angioplastischen Sarkoms des Perikards; zugleich ein Beitrag zur Frage des Ausgangsortes der Sarkome des Herzbeutels.

Von **Walter Florange.**
Assistent am Institut.

Mit 3 Abbildungen im Text.

Äußerst selten werden primäre maligne Neubildungen des Herzbeutels beobachtet. Die meisten betreffen Sarkome, von denen bisher zwei angioplastische beobachtet wurden (Scheidegger; Greenberg und Angrist).

Im Falle Scheideggers handelte es sich um ein Hämangioblastom, bei dem sich innerhalb endothelial ausgekleideter Schlauchbildungen Blutbildungsvorgänge nachweisen ließen. Daneben bestanden Gewebszüge rein sarkomatösen Charakters. Greenbergs und Angrists Fall war histologisch ähnlich, jedoch ohne Blutbildungsherde. Scheidegger nahm als Ausgangsort einen verlagerten Gefäßkeim des Herzbeutels an, zumal er in der Leber multiple gutartige Angiome nachweisen konnte.

Bei der Seltenheit derartiger Beobachtungen ist es wohl berechtigt, den wenigen Mitteilungen eine weitere eigene hinzuzufügen.

Vorgeschichte: Ein 47 Jahre alter Kranführer, der vordem nie ernstlich krank gewesen war, geriet am 8. 6. 1950 mit der rechten Hand mit der stromführenden Schiene seiner Kranbahn in Berührung und blieb daran hängen. Er stand dabei auf einer Leiter. Bis zur Abschaltung des Stromes soll etwa 1 Minute vergangen sein. Anschließend daran klagte er über Herzschmerzen, setzte aber die Arbeit fort. Sieben Wochen später kam er zur Krankenhausaufnahme wegen „Lungenerkrankung und Herzleiden", wo er am 6. 11. 1950, 5 Monate nach dem Unfall, verstarb.

Sektionsprotokoll im Auszug: Leiche eines mittelgroßen Mannes von untersetztem Körperbau in gutem Ernährungszustand. Geringe teigige Schwellung der Haut des Rumpfes und der Gliedmaßen. Keine äußeren Verletzungen oder Strommarken. In der Bauchhöhle 300 ccm sanguinolenter Flüssigkeit, Bauchfell glatt und spiegelnd. Die Leber ist gering abwärts gedrängt. Zwerchfellstand: rechts 8., links 7. Rippe. In den Pleurahöhlen je etwa 1500 ccm einer klaren gering rötlich gefärbten Flüssigkeit. Die Lungen sind mäßig komprimiert. Pleura glatt und spiegelnd. Der Herzbeutel liegt breit frei, ist äußerlich von fleckigroter Farbe und nicht zu eröffnen. In allen Lungenteilen tastet man zahlreiche subpleural gelegene umschriebene Herde von Pfefferkorn- bis Erbsgröße. Auf der Schnittfläche sind diese Herde dunkelgraurot und trocken sowie von unregelmäßigen grauen weicheren Partien durchsetzt. Im lateralen Teil des rechten Oberlappens sieht man überdies einzelne bis walnußgroße unscharf begrenzte dunkelrote festere Herde. Daneben auch pfefferkorngroße, die grau und etwas weich sind. Die gleichen Knötchen finden sich auch in tiefer gelegenen Lungenabschnitten. Das übrige Lungengewebe ist graurot und feucht, die Zeichnung regelrecht. Die Lymphknoten der Lungenhili und der Bifurkation sind beträchtlich vergrößert und mittelfest. In einem davon sieht man auf der Schnittfläche einen unscharf begrenzten grauen weichen Knoten von 3 mm Durchmesser.

Die Herzbeutelhöhle enthält bis 3 cm dicke dunkelrot und grau gesprengelte weiche Gewebsmassen, die fest mit dem inneren und äußeren Blatt des Herzbeutels verbunden sind. Sie umgeben das Herz mantelförmig. Stellenweise sieht man schmale Stränge dieser Gewebsmassen

wenige Millimeter tief in das Herzfleisch eingedrungen. Das Herz ist von regelrechter Größe. Die Herzmuskulatur ist auf der Schnittfläche regelrecht gestreift, Endokard und Klappen sind zart und glatt. Im unteren Teil des rechten Vorhofes sieht man etwas medial gelegen einen kirschgroßen kugelrunden weichen grauen Knoten, der auf der Schnittfläche trocken und etwas marmoriert ist. Er haftet der Vorhofsintima fest an. Das Herz wiegt zusammen mit den im Herzbeutel befindlichen Massen 1450 g.

Die Leber ist groß, fest und schwer, die Kapsel gespannt, zart und glatt. Unter der Oberfläche sieht man mehrere bis erbsgroße graue Knoten, die ziemlich scharf begrenzt sind. Im rechten Leberlappen besteht ein größerer dunkelroter Herd, der durch kleine graue Abschnitte eine fleckige Zeichnung hat. Die übrigen Organe waren makroskopisch unverdächtig und regelrecht.

Mikroskopischer Befund: In Schnitten aus dem Gewebe zwischen den Herzbeutelblättern findet man reichlich Fibrin und darin eingelagert in wechselnder Dichte gewucherte spindelige Zellen. Diese sind meist längsoval, stellenweise unregelmäßig geformt und mit einem gering azidophilen Protoplasma ausgestattet. Der Zellkern ist mittelgroß und längsoval und besitzt ein unterschiedlich dichtes, meist aber locker gefügtes Chromatingerüst. Innerhalb dieser Zellwucherung sieht man zahlreiche kapillarähnliche Lücken, deren Lichtung von gleichartigen spindeligen Zellen gebildet und ausgekleidet wird. Meist sind diese Lichtungen mit Blut gefüllt, in anderen Abschnitten leer. Zwischensubstanz oder Faserbildung ist nirgends zu erkennen. in Schnitten aus der Nähe des Herzmuskels sieht man die spindeligen Zellmassen sich schütter in das Herzfleisch hineinschieben. Sie folgen dabei bindegewebigen Septen. Die grauroten Knötchen der Lunge sind ebenfalls aus spindeligen Tumorzellmassen aufgebaut, die in Zügen und Wirbeln gewachsen eine besonders reichliche Luminalbildung aufweisen. Das angrenzende Lungengewebe ist spärlich von Tumorzellen infiltriert. Angrenzende Alveolen sind komprimiert. Auch die Knötchen der Leber sind aus gleichartigen Zellen aufgebaut. Hier besteht eine ausgeprägte Kapillarbildung. Der kugelige Knoten des rechten Vorhofes erweist sich als gewöhnlicher Kugelthrombus ohne jegliche Beteiligung von Geschwulstgewebe.

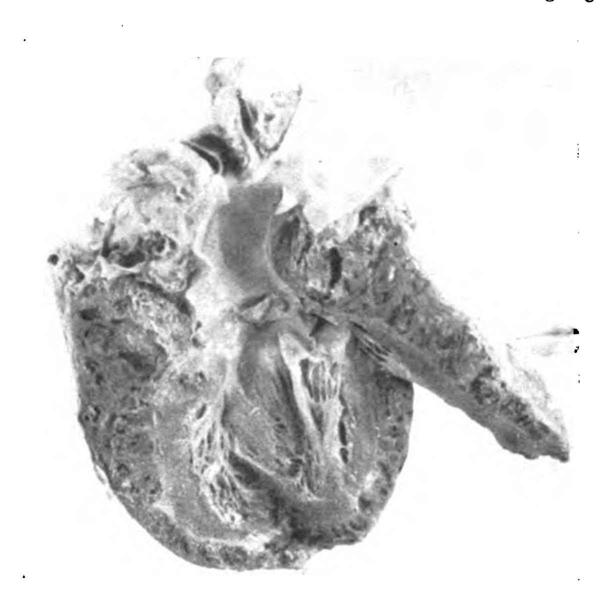


Abb. 1. Herz und Herzbeutel mit den mantelartig angeordneten Tumormassen. Größte Ausdehnung um die abgehenden Gefäße.

Anatomische Diagnose: Angiosarkom des Herzbeutels. Ausfüllung des Herzbeutels mit bis zu 3 cm dicken fibrinös-hämorrhagischen Geschwulstmassen, die das Herz panzerförmig umgeben und ihre größte Ausdehnung mit Kompression der Vorhöfe im oberen Abschnitt des Herzbeutels aufweisen. Kirschgroße Parietalthrombose des rechten Vorhofes, medial neben dem Herzohr. Multiple bis erbsgroße Metastasen der bronchialen Lymphknoten sowie hämorrhagische der Lungen und der Leber. Hämorrhagische Ergüsse beider Pleurahöhlen von je etwa 1,5 l Stauungshyperämie der parenchymatösen Organe. Herzgewicht zusammen mit den Tumormassen des Herzbeutels 1450 g.

Als Ursache für die Entwicklung angiomatöser Gebilde des Herzbeutels darf man wohl kongenitale Gefäßfehlbildungen annehmen (Link, Hochberg und Robinson). Wie Link auf Grund seines Studiums gutartiger Gefäßmißbildungen des Herzens zeigen konnte. handelt es sich meist um örtliche Fehlbildungen, die vereinzelt oder mit anderen oder gleichartigen Mißbildungen an mehreren Stellen des Organismus auftreten können und die offenbar am Herzen die Gefäße des subepikardialen Fettgewebes bevorzugen. Für den Fall Scheideggers ist diese Erklärung wohl zutreffend, wie auch für unseren Fall anzunehmen ist. daß das Geschwulstwachstum von einer Fehlbildung ihren Ausgang genommen hat, nach und nach den Herzbeutel völlig ausfüllte, zu einer Kompression der Vorhöfe und als „chronische Herztamponade" zum Tode führte.

Da bei Durchsicht der Mitteilungen des Schrifttums über primäre Sarkome des Herzbeutels eine gewisse Einförmigkeit des Wachstums auffiel, lag der Gedanke nahe, die bisher beschriebenen Fälle miteinander zu vergleichen, um einer Lokalisation des Ausgangsortes

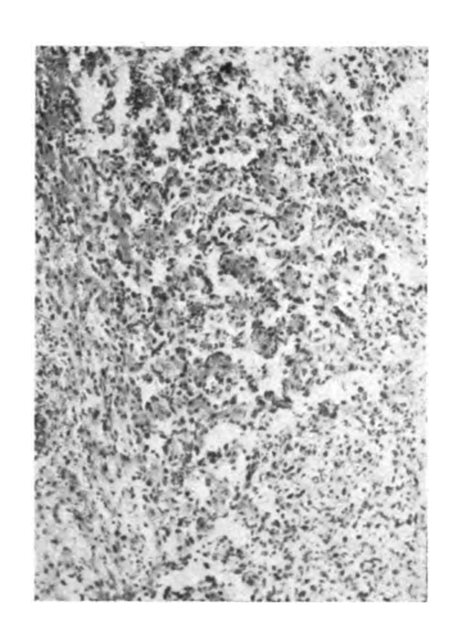


Abb. 2. Lebermetastase (mittlere Vergrößerung, Färbung HE). Deutliche Bildung von Hohlräumen des Geschwulstgewebes. Kompression des Lebergewebes (unterer Bildrand) und Infiltration von Tumorzellen.

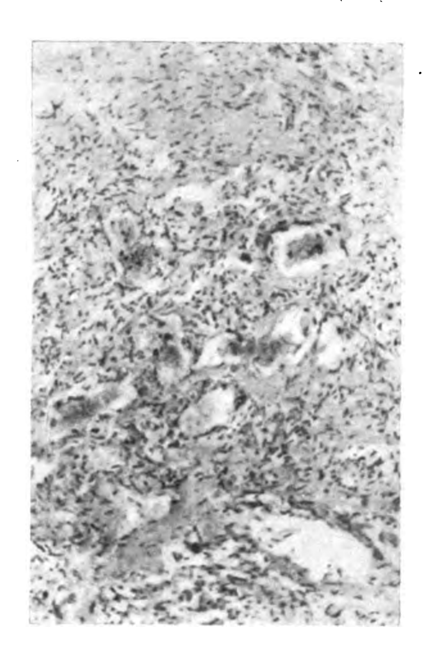


Abb. 3. Mittlere Vergrößerung des Tumorgewebes mit deutlicher Kapillarbildung. (Färbung nach van Gieson.)

des Geschwulstwachstums näherzukommen. Die folgende Tabelle enthält die uns zugänglichen Fälle von Herzbeutelsarkomen unter Berücksichtigung des Alters, der histologischen Diagnose und einer kurzen Zusammenfassung des makroskopischen Wachstums.

Die ältesten Fälle: Förster 1863, Broadbeut 1882, Redtenbacher 1889, Hectoen 1893, Bernheim 1896 und Lazarus 1898, wurden, da uns die Originalarbeiten nicht zur Verfügung standen, nicht angeführt.

1.	Bronowski	56 ♀	Lymphosarkom	großknollig aus dem Gebiet der Umschlagfalte rechts.
2.	Williams u. Miller	13 ♂	Sarkom	aus dem Geniet der Umschlagfalte, großknollig.
3.	Kaak	27 ♂	Myxocystosarkom	faustgroß in der oberen Herzbeutelhöhle.
4.	Scheel	38 ♂	Lymphosarkom	
5.	Schöppeler	73 ♀	Rundzellsarkom	mantelartig um das Herz. Größte Ausdehnung in Höhe des rechten Vorhofes, kleiner Abschnitt der Herzspitze frei.
6.	Tobiesen	18 ♀	Spindelzellsarkom	Kompression der Vorhöfe durch eigroße Knoten. An der Innenseite des Parietalblattes höckerig-flächenhaft.
7.	Ribbert	26 ♂	Rundzellsarkom	Starke Ummauerung der abgehenden Gefäße. Ventrikelwände hochgradig verdickt.
8.	Brill	22 ♀	(Angefangen bei Maheim; Originalarbeit nicht zu erreichen).	
9.	Perlstein	43 ♂	(Angefangen bei Maheim; Originalarbeit nicht zu erreichen).	
10.	Gödel II	25 ♂	Rundzellsarkom	Aus dem Gebiet des Sinus transversus pericardii. Kindsfaustgroß im oberen Teil des Herzbeutels.
11.	Chajutin	24 ♂	Spindelzellsarkom	In dicker Schicht im oberen Herzbeutelabschnitt.

12. Hill (Neger)	35 ♂	Rundzellsarkom	Hauptmasse der Geschwulst im oberen Herzbeutelabschnitt.
13. Loos	19 ♂	Rundzellsarkom	Knollig-wulstige kompakte Massen, besonders im Bereich der rechten Umschlagfaltengegend.
14. Bodon	65 ♂	Rundzellsarkom	Flächenhaft-knollige Ausbrietung mit größter Ausdehnung im oberen Herzbeutelabschnitt.
15. Steuer u. Higley	47 ♂	Fibrosarkom	Größte Ausdehnung der Geschwulstmassen im oberen Herzbeutelbereich. Vorhofskompression.
16. Boman	27 ♂		
17. Scheidegger	44 ♂	Hämangioblastom	Größte Massenausdehnung in den oberen Abschnitten des Herzbeutels mit Kompression der Vorhöfe.
18. Cossio u. Berkonsky	38 ♀	Fibrosarkom	Große Knoten vorwiegend in den oberen Abschnitten des Perikard.
19. Donzelot u. Zadé	46 ♂	Fibrosarkom	Ausmauerung des Herzbeutels, besonders um die Gefäßabgänge. Größte Masse links.
20. Schildknecht	64 ♂	Spindel-polymorphzellsarkom	Bis 3 cm dicke Tumormassen um das Herz.
21. W. Schmitt	54 ♂	Myxofibrosarkom	Hauptgeschwulstmasse im oberen Herzbeutel, um A. pulmonalis und rechten Vorhof.
22. Greenberg u. Angrist	7 ♀	Angiosarkom	Hauptgeschwulstmasse im oberen Herzbeutelabschnitt.
23. Eigene Beob.	46 ♂	Angioplastisches Sarkom	3 cm dicker Geschwulstpanzer um das Herz. Hauptmasse im oberen Herzbeutelbereich. Vorhöfe komprimitiert.

Es zeigt sich beim Vergleich dieser Fälle, daß fast regelmäßig die Hauptgeschwulstmasse im Bereich der Umschlagfalte gelegen ist und von da aus, aus der Gegend des Sinus transversus unter Benutzung der Perikardblätter gewissermaßen als Leitschiene die weitere Ausbreitung innerhalb des Herzbeutels erfolgt ist.

Diese Beobachtung stimmt mit der Ansicht W. Schmitts überein, der annimmt, daß eine Beteiligung des embryonalen Sinus transversus bzw. die vorausgegangene Rückbildung des Mesocardium dorsale wesentlich für die Entstehung der Herzbeutelgeschwülste ist. Auch erinnere der Geschwulstzelltyp stark an den, der bei der Rückbildung des Mesocardium dorsale zum Sinus transversus zu finden ist bzw. auftritt. Auch Chajutin vertritt die Auffassung, daß in dem von ihm beobachteten Falle der Ausgangspunkt der Neubildung im Bereich der Herzbasis, dem Abzweigungsgebiet der großen Blutgefäße zu suchen sei. Auch im Falle Gödel II ist ebenfalls die Geschwulstmatrix im Bereich des Sinus transversus anzunehmen.

Ob es sich in den histologisch so unterschiedlichen Fällen lediglich um verschieden hoch differenzierte Geschwülste handelt, die von liegengebliebenem, pluripotentem, mesodermalem Zellmaterial ihren Ausgang genommen haben, ist auch nicht unter Zugrundelegung unserer Kenntnisse über die Bildung des Herzens und Herzbeutels zu klären und sei dahingestellt.

Es sei hier lediglich darauf hingewiesen, daß die überwiegende Zahl der bisher beobachteten Sarkome des Herzbeutels sich aus dem Gebiet der Umschlagfalte heraus entwickelt haben.

Zusammenfassung.

Es wird die Beobachtung eines angioplastischen Sarkoms des Herzbeutels bei einem 46 Jahre alten Manne beschrieben.

Aus einer Zusammenstellung des Schrifttums wird ersichtlich, daß die Hauptgeschwulstmasse der primären Sarkome des Perikards überwiegend im Bereich der Umschlagfalte gelegen ist. Unter Hinweis auf diese Tatsache wird angenommen, daß der Ausgangsort der Herzbeutelsarkome vorwiegend im Bereich der Umschlagfalte, des Sinus transversus pericardii zu suchen ist, was für liegengebliebenes embryonales Zellmaterial sprechen würde.

Literatur.

Bodon, Frankf. Z. Path. **40**, 431 (1930). — **Boman**, Amer. J. Int. Med. **12**, 258 (1938. — **Bronowski**, Medycyna **29** (1902); Ref.: Zbl. Path. **14**, 41 (1903). — **Brill**, J. Amer. medic. Ass. **68**, 1940 (1917). — **Chajutin**, Z. Kreislaufforschg **72**, 26 (1928). — **Cossio u. Mitarbeiter**, Rev. Argentina de Cardiol. **5**, 172 (1938). — **Scheel**, Bibl. för Laeger (Cobenh.) **8**, 390 (1905). — **Schöppler**,

Münch. med. Wschr. **53** (II), 2197 (1906). — **Scheidegger,** Frankf. Z. Path. **51,** 286 (1937). — **Donzelot et Zadé, E.,** Arch. Maladies du coeur **34,** 301 (1941). — **Gödel** (II), Z. Herz u. Kreisl. **14,** (1922). — **Greenberg** and **Angrist,** Amer. Heart J. **35,** 628ff (1948). — **Hill,** Arch. of Path. **40,** 431 (1930). — **Kaak,** Inaug.-Diss. Kiel 1904. — **Loos,** Z. Kreislaufforschg **21,** 193 (1929). — **Link,** Frankf. Z. Path. **75,** 4 (1943). — **Perlstein,** Amer. J. of med. Sci. **156,** 214 (1918). — **Ribbert,** Geschwulstlehre, Bonn 1914. — **Steuer** and **Higley,** J. Amer. med. Assoc. **105,** 1110 (1935). — **Schildknecht,** Cardiologia **XI,** 4, 5 (1946/47). — **Schmidt, W.,** Frankf. Z. Path. **59** (1948). — **Tobiesen,** Z. klin. Med. **75** (1912). — **Williams** and **Miller,** New-York-Medic. J. **71,** 537 (1900).

Chronische Leberschädigung durch Vergiftung mit einem Malerfirnis.[1]

Von **Gg. B. Gruber,** Göttingen.

Mit 4 Abbildungen im Text.

Fragen der Vergiftung werden gelegentlich von seiten der Morphopathologie an den Toxikologen gestellt. So auch im Fall der unten mitgeteilten Beobachtung, die dadurch nennenswert geworden ist, daß zwei zeitlich auseinanderliegende Stufen der Leberveränderung es ermöglichten, wie in einem Experiment die Entwicklung eines zirrhotischen Leberschadens zu beurteilen.

Im Frühjahr 1948 ging von Herrn Dr. Schmöe in Celle dem damals von Prof. Randerath geleiteten Pathologischen Institut Göttingen ein Objekt für histologische Untersuchung mit der Frage nach Art der Veränderung zu, dessen Bearbeitung ich übernommen habe. Es handelte sich um ein Exzisionsstück aus der Leber einer 58jährigen Frau, die seit Wochen an Gelbsucht darniederlag.

Die Unpäßlichkeit der Kranken schloß sich an den Genuß von Bratkartoffeln an, die sie mit Hilfe einer als „Speiseöl" bezeichneten fettigen Flüssigkeit zubereitet hatte. Das fragliche „Speiseöl" hatte sie in der ersten Dezemberhälfte 1947 auf einem Schwarzmarkt in Hamburg erstanden. — Herr Dr. Schmöe teilte uns mit, daß man im Serum der Kranken einen erheblichen Bilirubingehalt gefunden hatte, daß eine Blutkörperchensenkung von 70: 25 festgestellt wurde. WaR fiel negativ aus. — Da man zunächst die anamnestische Angabe über das „Speiseöl" nicht wichtig nahm, vielmehr an das Vorliegen einer Geschwulst dachte, führte man eine Probelaparotomie aus; dabei fand sich aber kein Tumor. Die Leber trat jedoch durch ihre erhebliche ikterische Verfärbung ins Blickfeld; man entnahm ihr einen kleinen Gewebskeil und schickte ihn zur histologischen Untersuchung ein.

Es handelte sich um ein etwa 2 ccm großes, fleckig olivgrün gefärbtes, nicht gerade schlaffes, aber doch auch nicht sehr konsistentes Leberstückchen mit glatter Kapsel. Auf dem Gefriermikrotom hergestellte Feinschnitte ließen vor allem einen erheblichen Leberikterus mit Gallethromben in mancherlei intralobulären Gallekapillaren erkennen. Sie imponierten als Tropfen oder als verästelte, stabförmige und korallenähnliche Füllungen feinster Gallenwege. Aber dies geschah nicht gleichmäßig überall im Lebergewebe, sondern ganz ungeregelt, fleckartig. Ein höchst eigenartiges Bild des Leberparenchyms lag dem zugrunde. Im äußeren Drittel ihres säulenförmigen Aufbaus waren die Leberläppchen mehr oder minder unscharf in der Zeichnung; sie sahen da wie verwölkt aus (Abb. 1), während mehr zentral gelegene Abschnitte eine gute Anordnung und Ausprägung der Leberzellen mit ordentlicher Kernfärbung darboten.

In den verwölkten Randpartien waren teilweise die Leberzellen unscharf, auch wohl aufgetrieben. Ihr Zytoplasma machte den Eindruck einer feinschaumigen bis körnigen, mit Hämatoxylin schmierig färbbaren Masse. Da war nichts vom Zellkern zu sehen. Ein schmutzig graubrauner oder graugelber, mitunter dunklerer Ton unterschied die so veränderten Zellgebiete von jenen mehr zentralen Strecken der Läppchenstruktur mit klar gezeichneten, blau getönten Kernen und den rötlichen Anteilen des Zytoplasmas. Auch schien der Zelleib im Bereich der befallenen Zonen oft unregelmäßig. Ihre schmutzige, graue oder grünlichgraue körnige oder feinstblasige Innenmasse verdeckte dies gewöhnliche Zellgefüge und setzte sich ohne Grenzen da und dort in die Nachbarzellen hinein fort (Abb. 2).

---

1) Herrn Prof. Dr. Ernst Frey zum 75. Geburtstag gewidmet.



Man gewann den Eindruck, hier sei zum Schaden der Zellen ein ungewöhnlicher Stoffniederschlag erfolgt. Die fleckige Verteilung in Außenbezirken der Lobuli läßt Abb. 1 wohl erkennen, indes Abb. 2 die unscharfe und regellose Abgrenzung der Zellveränderung gegenüber der nach innen gelegenen Läppchenzone dartut, in der dunkle Tropfen und verzweigte Zylinder auf Gallethromben verweisen.

Das Kapillargefäßsystem der Leber war in den untersuchten Schnitten frei von Blut. Die Uferzellen der Pfortaderkapillaren konnte man sehr deutlich erkennen. Viele Sternzellen bauchten sich voluminös ins Lumen vor; sie zeichneten sich nicht selten aus durch einen feinstgekörnten, gelbbraunen Stoff im Zytoplasma. In ganz derselben Art erfüllt fand man da und dort innerhalb des Lebergerüstes, namentlich nahe den wolkig trüben Zellterritorien größere Histiozyten mit gespeichertem gelbbräunlichen Leibesinhalt. Sie waren auch mitten in Herden von Infiltratzellen, welche da und dort jene Zonen der hepatischen Zellbelastung und Zellschädigung belagerten.

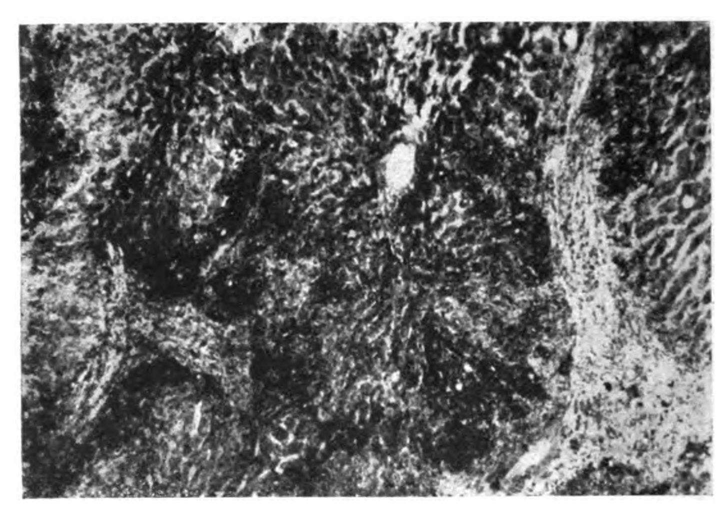


Abb. 1. Leberläppchen mit verwischter und verwölkter Textur in den Außenzonen der Lobuli. (Hämat. Eos.-Präp., schwache Vergrößerung.)

Offenbar handelte es sich hier nicht um eine reine Speicherung ungewöhnlichen Stoffes, sondern um Niederschläge oder Gerinnungsfolgen im Zytoplasma, ja um einen Verfallsvorgang in Leberzellen der Läppchenaußenzone. Fettige Entartung spielte dabei keine Rolle (Sudan- und Scharlachrotfärbungen versagten). Wie ein feinstes Gespinnst oder erstarrte körnige bzw. schaumigzerfließende Masse boten sich die untergehenden Leberzellstrecken dar. Ihre Stoffe wurden nicht ohne Reaktion des Organs aufgesogen. Eine mehr oder weniger erhebliche Ansammlung von kleinen rundkernigen Zellen, auch von Plasmazellen und Histiozyten umlagerten bald dichter, bald sehr locker jene wolkig veränderten Randgebiete der Leberläppchen, drangen aber gelegentlich auch zwischen die erkrankten Leberzellsäulen tiefer in den Lobulus vor.

Dieser Befund rechtfertigte es, einen schweren Leberschaden als Ursache des Ikterus anzunehmen, der den Ärzten als Leitsymptom zu denken gab. Auf unsere Rückfrage erfuhren wir von Herrn Dr. Schmöe, daß auch ein positiver Harnbefund bei der Kranken festgestellt worden war. Sie schied Eiweiß und hyaline Zylinder aus. Im übrigen besserte sich in den nächsten Wochen ihr Befinden. Temperaturstörungen waren nie vorhanden. Gegen Ende April 1948 blaßte die Gelbfarbe der Haut etwas ab.

Es war auch gelungen, noch einen Rest des fraglichen „Speiseöls" vorzufinden. Die chemische Untersuchung — von anderer Seite vorgenommen — führte zu folgendem Urteil. Es handelte sich nicht um ein Speiseöl, sondern um eine trocknende, ölige Flüssigkeit, um einen sogenannten Firnis, der mit einem eisenhaltigen Sikkativ von etwa 0,5% versetzt war und auch Spuren von Mangan und Blei enthielt.

Am 1. November 1948 teilte mir Herr Dr. Schmöe mit, die Patientin habe sich zunächst weiterhin erholt, die Serumreaktion nach Takata sei sogar negativ geworden, der Bilirubingehalt auf 4,8 mg % abgesunken, so daß die Kranke im August 1948 in ambulante Behandlung entlassen werden konnte. Aber Anfang Oktober trat eine Verschlechterung ein, und Ende Oktober 1948 verstarb sie unter Zeichen des Leberkomas.

Herr Dr. Schmöe fand bei der Leichenöffnung eine teilweise erfolgte Verklebung der Leber mit der Bauchwand. Die Leber war im ganzen vergrößert und fühlte sich derb an. Soweit ihre Oberfläche frei war, sah diese spiegelglatt aus und bot eine grünliche ins Graubraune spielende Farbe dar. Beim Einschneiden ins Lebergewebe fanden sich viele erweiterte Gallengänge, die eine klare helle, gelbe Flüssigkeit „von der Viskosität eines Öles“ enthielten. Dagegen war die Gallenblase erfüllt von einer dunkelgrünen, gallertig

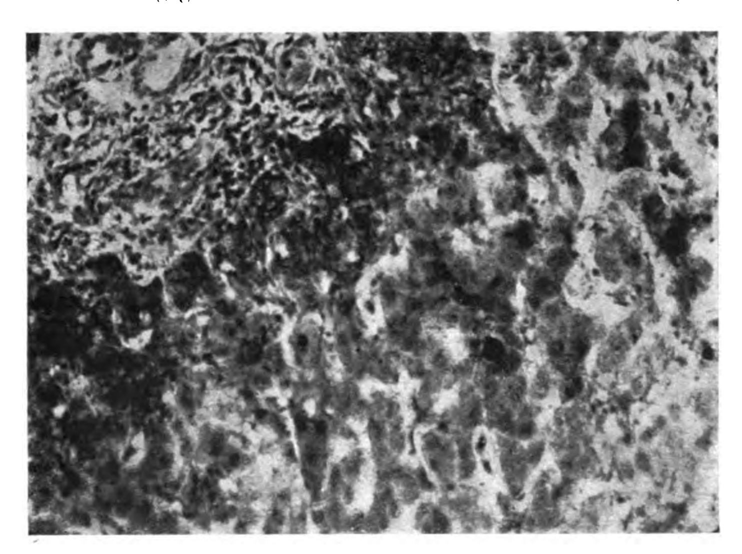


Abb. 2. Eigenartige, schaumig körnige Veränderung des Zytoplasmas der Leberzellen in der Lobulusaußenzone. Rechts im Bild verschiedene Gallethromben. (Hämat. Eos.-Präp., mittelstarke Vergr.)

dicken Galle. — Die Milz erschien auf mehr als das Doppelte vergrößert, derb-weich, dunkelbraunrot. Die Nieren erschienen gewöhnlich groß, boten nichts Absonderliches in ihrer Konsistenz und erwiesen sich in der Farbe düster violett, ins Graugrün spielend. Das Nierenbecken war nicht erweitert und bot keinen ungewöhnlichen Inhalt dar. — Stücke von Leber, Milz, Niere und Nebenniere wurden mir für feingewebliche Untersuchung zugeschickt, ferner etwas von der aus den Gallengängen entleerten Flüssigkeit[1]).

Die histologische Musterung (N. 35—38/1948) ergab diesmal an Leber, Milz und Nieren Zeichen des Ikterus. Das Lebergefüge war durch allgemeine Zunahme des Lebergerüstes geändert. Es war zu einer Induration mit Vermehrung des perilobulären und trigonalen Bindegewebes gekommen. Aber auch zwischen den nun vielfach sehr atrophischen oder gänzlich zugrunde gegangenen peripheren Zellsäulenabschnitten fanden sich Bindegewebselemente, die oft tief ins Läppchen hineinreichten.

Die Läppchen waren ungleich an Gestalt. Ihr Schnittbild erwies sich oft länglich, jedenfalls sehr ungleich und oftmals ohne sauber differenzierte zentrale Vene (Abb. 3). Mit gelbgrünen bis braunschwarzen Krümelchen beladene Leberzellen fanden sich peripher, aber oft strichweise mehr oder weniger sektorartig verteilt bis ins Läppchenzentrum. Auch dunkelolivgrüne Galletropfen oder -thromben lagen da und dort in den Läppchenbezirken, desgleichen waren die Uferzellen der stark eingeengten Pfortaderkapillaren gallig verfärbt und oftmals geschwellt und mit dem galligen Stoff mächtig vollgepfropft. Sie kontrastierten stark mit nicht gallig imbibierten

1) Herrn Dr. Schmöe möchte ich auch an dieser Stelle für die freundliche Erlaubnis danken, seine klinischen und autoptischen Wahrnehmungen verwenden zu dürfen.



Zellsäulen, die ein etwas schleieriges, grauviolettes Protoplasma und sehr feine, gut erkennbare Kernstruktur darboten. Diese sauberen Anteile des Leberparenchyms wechselten mit gallig durchsetzten, atrophischen Zellsäulen und Zellnetzen ab, sie waren geringer an Zahl und Ausdehnung als jene. Resorptive Zellanhäufungen im Stützgewebe fehlten. Viele Gallengänge der trigonalen Bezirke waren erweitert. Man konnte sie an ihrem Epithel deutlich unterscheiden gegenüber den ebenfalls vielfach erweiterten Pfortaderzweigen. Alles in allem lag also das Bild einer zur Atrophie tendierenden Leberzirrhose vor (Abb. 4).

Die Milz bot ein Ödem der roten Pulpa dar. Ihre Retikuloendothelien waren mehr oder weniger voll beladen mit gelbbraunen Körnchen. Die Milzkörperchen erschienen unverändert. Manche Retikulumzellen waren infolge der Speicherung gelbbräunlicher Körnchen oder Tröpfchen mehrfach vergrößert; ihr Kern war völlig verdeckt. Da und dort war es auch zu Blutaustritten ins Pulpagewebe gekommen.

Die Niere ließ histologisch das klassische Bild des cholämischen Infarktes bzw, der cholämischen Nephrose feststellen. Viele gewundene Harnkanälchen — weniger betraf dies gerade

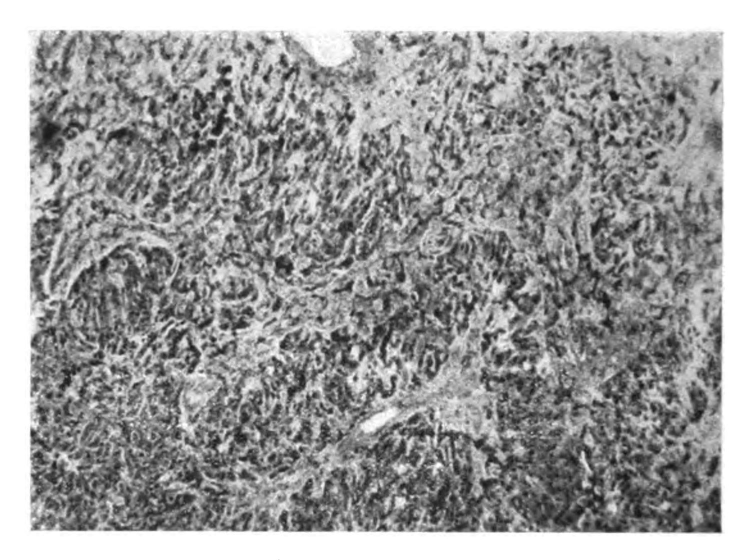


Abb. 3. Leberinduration mit zirrhotischem Umbau. (Hämat.-van Giesonpräparat, schwache Vergrößerung, unmittelbar vergleichbar mit Abb. 1.)

Kanälchen — boten absolut ikterische Epithelien dar, deren Kerne nur ganz undeutlich unter der Tracht feinstkörniger und gröber granulierter braungrüner Krümelchen verschleiert lagen. In zahlreichen geraden Kanälchen und Sammelröhrchen fanden sich granulierte gallige Zylinder, deren Zusammensetzung aus abgeschwemmten nekrotischen Zellen höher gelegener Harnkanälchen rasch zu ersehen war. Auch hyaline, gallig gefärbte Zylinder waren da und dort greifbar. Am Glomerularapparat keine Veränderungen. — Der gesondert mitgesandte Inhalt größerer Gallenwege der Leber konnte nicht als Galle festgestellt werden. Es handelte sich um eine eiweißhaltige Flüssigkeit entsprechend dem Blutplasma, so daß es mir fraglich erschien, ob dies Substrat wirklich aus den Gallengängen und nicht doch vielleicht aus ebenfalls erweiterten Pfortaderzweigen stammte.

In epikritischer Betrachtung ist zu sagen, daß der durch jenen Sikkativfirnis gesetzte Leberschaden langsam fortschreitend zu einem weitgehenden Versagen der Leberzellen unter Störung der Galleproduktion und Übertritt von Gallebestandteilen in das Blut führte. Leberparenchymteile schwanden, gingen zugrunde, ursprünglich nachweisbare resorptiv-entzündliche Reaktionen im Stützgewebe traten zurück, zirrhosierende Bindegewebsproduktion machte sich zunehmend geltend. Kleinste Gallengänge wurden verlegt, retikuloendotheliales Gewebe in Milz und Leber nahm galleneigene Stoffe speichernd in sich auf und im Nierengewebe kam es zum cholämischen Infarkt. Die Störung wirkte sich um so verderblicher aus, je mehr Lebergewebe verfiel, bis schließlich ein Koma aus Leberinsuffizienz den Tod herbeiführte — nach mehr als 10 Monate langer Krankheit.

Als Ursache dieses stetig voranschreitenden Leberschadens ist der Genuß jenes Sikkativfirnis innerhalb gebratener Kartoffeln anzusehen. Es wird eine Aufgabe für die experimen-

telle Toxikologie sein, festzustellen, wieweit einzelne, binäre und ternäre Metallzugaben zu der fraglichen öligen Basis des Sikkativs Leberschäden entsprechender Art veranlassen, spezieller ob Blei und Mangan zusammen solche Protoplasmagiftwirkung auf die Leber ausüben, oder ob das gewerblich verwendete Öl hier besonders verhängnisvoll wirkte. — Der Gedanke, daß eine Kombination kleiner Dosen von Schwermetallen schädlicher wirke, als es von einer entsprechend großen Dosis des Einzelmetalls, sei es der einen, sei es der anderen Metallart, bekannt ist, scheint mir nicht abwegig zu sein, wenn man die Erfahrung von Rössing bedenkt, der nach Altmanns Interpretation Leberzirrhose bei Arsenvergiftungen in der Industrie fast stets vermißt hat, sie aber nach kombinierter giftiger Einwirkung von Arsen und Blei feststellen konnte. Toxikologische Untersuchungen mit legierten Metallen erscheinen also wünschenswert.

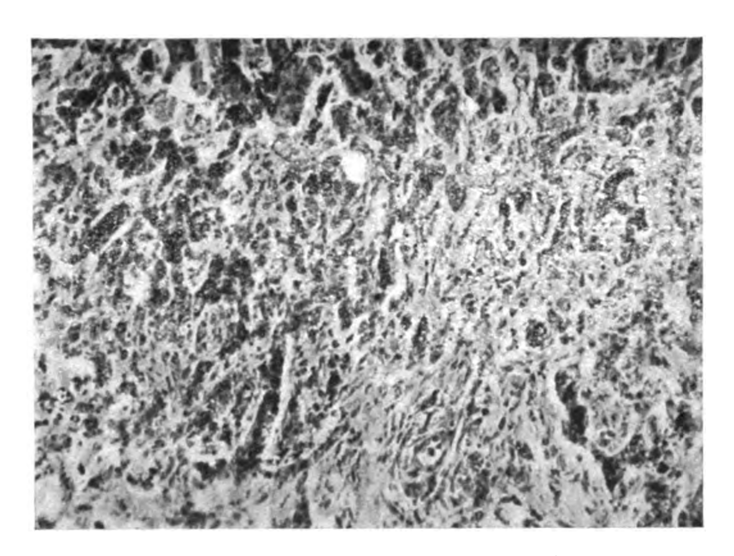


Abb. 4. Atrophie der Leberzellbälkchen, Zunahme des inter- und intralobulären Gerüstgewebes der Leber. (Hämat.-van Giesonfärbung, mittelstarke Vergrößerung. Unmittelbar zu vergleichen mit Abb. 2.)

Im Schrifttum habe ich eine ähnliche Beobachtung nicht finden können. Sehr wesentlich dürfte ja wohl die Art des Öles in der Zusammenstellung des Firnis gewesen sein. Weiß man doch, daß es Öle gibt, welche die Leberzellen ähnlich angreifen, wie dies der Phosphor zu tun vermag. Der Gedanke liegt nahe, daß solch öliges Transportmittel die beigemengten Metalle besonders wirkungsvoll an den Angriffsort in der Leber herantragen kann. Was nun die Metallbeigaben zu dem Firnis im einzelnen betrifft, so ist nach der Darstellung von E. Petri weder vom Eisen, noch vom Mangan, noch vom Blei gesichert, daß sie Leberzirrhose machen. Wohl wurde dies für den Menschen in einzelnen Fällen vermutet (Rosenberg, C. Levin), aber der strikte Nachweis solcher Wirkung liegt noch nicht vor. Noch weniger ist über den leberschädlichen Einfluß des Mangans im Sinne einer zum Leberumbau führenden Parenchymverderbnis und reaktiven Induration bekannt.

Literatur.

Altmann, H. W., Pathologie der Leber. In Naturforschg. u. Med. i. Dtschld. 1939—1946, Bd. 72, S. 125. — **Levin, C.,** Dtsch. med. Wschr. **1928,** 1450. — **Petri, Else,** Pathol. Anat. u. Histol. Vergiftungen. Handb. d. spez. Pathol. Anat. u. Histol., Bd. 10 (1930). — **Rössing, P.,** Arch. f. Gewerbepathol. **11,** 131 (1941). — **Rosenberg,** Klin. Wschr. **1928,** 504.

(Aus dem Pathologischen Institut der „Freien Universität Berlin“.
Direktor: Prof. Dr. med. W. Doerr.)

Metastasierender Amyloidkropf.[1]

Von **Wolfgang Brandenburg.**

Mit 4 Abbildungen im Text.

Über das Vorkommen von Amyloid in der Schilddrüse ist relativ wenig bekannt, noch weniger aber über Amyloid in echten Geschwülsten der Schilddrüse (Wegelin). — Die in der Literatur aufgefundenen sogenannten Amyloidstrumen lassen vielfach eine genaue Beschreibung der Lokalisation des Amyloids vermissen, so daß man oft nicht entscheiden kann, was für ein Typ der Amyloidablagerung vorgelegen hat. Orth beschreibt z. B. eine Struma amyloides, die durch Amyloidablagerung um die Gefäße gekennzeichnet sein soll; eine andere Lokalisation wird nicht angegeben. Diese Form der Amyloidablagerung gehört zum Bilde der allgemeinen Amyloidose. — Bei der Durchsicht der einschlägigen Literatur trifft man fast nur auf Amyloidstrumen, die sich im Verlauf einer allgemeinen Amyloidose entwickelt haben. So ist erst kürzlich von Pasma und Hadders ein Fall von Amyloidstruma bei einer 41jährigen Frau beschrieben worden, die an Bronchiektasen litt. Auf dem Boden dieser Erkrankung entwickelte sich eine allgemeine Amyloidose. Innerhalb von 10 Monaten wuchs bei dieser Kranken die Schilddrüse zu einer Struma heran, die operativ entfernt wurde. Die histologische Untersuchung dieser Struma zeigte keinen echten Blastomcharakter, sondern eine vorwiegend im Interstitium zu findende Amyloidablagerung, wie sie typisch für die allgemeine Amyloidose ist. Für die 36 aus der Weltliteratur von Walker zusammengestellten und in der oben zitierten Arbeit von Pasma und Hadders angeführten Fälle von Amyloidstrumen ist wohl eine gleiche Entstehungsursache anzunehmen. — Die einzige, mit einem echten Blastom in Beziehung zu bringende Amyloidbildung in einer Schilddrüsengeschwulst wurde von Edda Stoffel beschrieben. Es handelte sich um eine 43jährige Patientin, die seit Jahren an einem Kropf litt, der in den letzten Monaten vor der Strumektomie erheblich an Umfang zugenommen hatte. Bei der histologischen Untersuchung fand sich eine drüsige Geschwulst, die als Karzinom angesprochen wurde. Neben den groben kollagenfasrigen Bindegewebssepten, die sich im van-Gieson-Schnitt rot darstellten, fanden sich im Gebiet des zarten Interstitiums große Schollen, die färberisch eine Amyloidreaktion gaben. Die dichtesten Massen der Schollen waren immer von zahlreichen Follikeln durchsetzt; jedoch wurden in den Anteilen, die aus ganz „jungen Follikeln“ zusammengesetzt waren, kaum Schollen gefunden. Die Schollen hatten das Zwischengewebe zum größten Teil verdrängt. Das Auftreten des Amyloids in Form von Schollen, um die herum sich zum Teil ein riesenzellenhaltiges Granulationsgewebe formiert hatte, wird von E. Stoffel als ein Kriterium für lokales Amyloid gehalten. Die Ablagerung von Amyloid um und in die Blutgefäße sowie der streifenförmige Amyloidniederschlag auf den Bindegewebsfasern — als Charakteristikum für die allgemeine Amyloidose — wurden nicht beobachtet. Die Unabhängigkeit der Amyloidbildung vom Gefäßsystem, der enge Anschluß an die Follikel und die schollige Form des Amyloids sind im

1) Auszugsweise vorgetragen in der Sitzung der Vereinigung der Berliner Pathologen vom 7. April 1953.



Falle von E. Stoffel das Bemerkenswerte. Wie die Amyloidentstehung zu denken ist, wird in der Arbeit nicht berücksichtigt. Nur die Möglichkeit einer Amyloidresorption durch Lymphgefäße, in denen die Verfasserin auch Amyloid fand, wird diskutiert. Die Verfasserin stellt am Schluß ihrer Arbeit den noch heute gültigen Satz auf, daß ihr Fall eines lokalen Amyloids in einem epithelialen Tumor eine Seltenheit sei, „da in den bisher bekanntgewordenen Fällen bei der lokalen Amyloiderkrankung in Tumoren stets solche der Bindesubstanzgruppe zugrunde lagen". — Das gleiche Resultat hat auch die Arbeit von Ilja Wolpert. Der Verfasser kommt in seiner Arbeit „Beitrag zur Kenntnis der metastasierenden Amyloidtumoren" zu dem Schluß, daß die sogenannten Amyloidtumoren meist keine echten Blastome, sondern chronisch-entzündliche oder resorptive Neubildungen mit nachträglicher Amyloidbildung sind; auch können die sogenannten Amyloidtumoren Teilerscheinung einer allgemeinen Amyloidose sein. Scharf zu trennen sind hiervon die lokalen Amyloidablagerungen in echten Blastomen. Wolpert zweifelt am Vorkommen echter metastasierender Amyloidtumoren und erachtet sie als möglicherweise multipel auftretende Amyloidtumoren verschiedener Organe. Von den ganz wenigen (3) Fällen eines echten metastasierenden Amyloidblastoms wird von Wolpert nur der Fall von Jacquet anerkannt. Es handelte sich im Falle von Jacquet um ein Lymphosarkom mit multiplen Metastasen in Lymphknoten und fast allen Organen — auch in der Schilddrüse —, bei dem sich eine „Amyloiddegeneration" in der Muttergeschwulst und in den Tochtergeschwülsten fand.

Es erscheint deshalb wohl angebracht zu sein, über einen recht bemerkenswerten Fall eines metastasierenden Amyloidkropfes zu berichten, der uns aus dem Operationsgut der Chirurgischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. F. Linder) zur histologischen Untersuchung übersandt wurde.

1. Auszugsweise Darstellung der Vorgeschichte.

Der 32jährige kräftige Mann von mittlerer Größe hatte seit Jahren eine Struma. In der zweiten Hälfte des Jahres 1952 bemerkte er eine erhebliche Zunahme des Umfanges seiner Struma, die eine mechanische Atembehinderung verursachte. In einem auswärtigen Krankenhaus wurde dem Patienten eine Operation angeraten, die er dort im November 1952 vornehmen ließ. Die histologische Untersuchung des bei der Strumektomie gewonnenen Gewebes ergab, daß es sich um eine Struma maligna handelte. Auf Grund der pathologisch-anatomischen Diagnose einer Malignität der resezierten Struma wurde der Patient nach Berlin zur Bestrahlung überwiesen. Im Februar 1953 erfolgte die Aufnahme in die hiesige Klinik. Bei der Untersuchung fielen multiple kirschgroße derbe Knoten in der linken Halsseite, in der linken Fossa supraclavicularis bis hinauf in die obere Nackengegend ins Auge. Vor der Einleitung einer Therapie mit Radiojod wurden einige große Halsknoten entfernt. Ihrer Topographie und äußeren Erscheinung entsprechend wurden die exstirpierten Knoten als von Metastasen durchsetzte Lymphknoten angesprochen. — Der übrige klinische Befund wies keine Besonderheiten auf. Eine Erhöhung des Grundumsatzes bestand nicht.

Das übersandte Operationsmaterial bestand aus fünf kirsch- bis fast pflaumengroßen und wenigen bohnengroßen sehr harten Knoten, die zum Teil miteinander verwachsen waren. Einige hatten das Aussehen einer Kartoffel. Die Schnittfläche der Knoten war relativ glatt und glasig, ein wenig gesprenkelt; ihre Konsistenz war hart, ihre Farbe grauweißlich.

2. Histologische Untersuchung.

Von den exstirpierten Lymphknoten (T.-Nr. 315/53) wurden Gefrier- und Paraffinschnitte angefertigt und nach den verschiedensten Methoden gefärbt. Es wurden neben der Hämalaun-Eosin- und van-Gieson-Färbung auch die Methode nach Masson, Gomori und Oliveira, ferner die Kongorot-, Methylviolett- und Sudan-III-Färbung angewandt. — In allen exstirpierten Lymphknoten ist vom lymphatischen Gewebe kaum noch etwas erhalten. Unter der Kapsel findet man bei schwacher Vergrößerung ein eigenartig fleckiges Gewebe. Es wechseln fast kernlose homogene schollenartige Gebilde mit Zellformationen verschiedener Dichte ab. Ein deutliches, zum Teil derbes kollagenfasriges Stroma bildet ein grobes sowie ein feinmaschiges Netzwerk, das dem Ganzen eine alveoläre

Struktur verleiht (Abb. 1 und 2). Die Lagerung der Zellen innerhalb der kleineren und größeren bindegewebigen Hohlräume ist vorwiegend typisch epithelial. Die meist polygonalen Zellen haben vorwiegend rundliche Kerne. Die Zellgrenzen sind vielfach unscharf. Teils sind die Zellen zu kleinen und großen soliden Haufen angeordnet, teils aber auch stark aufgelockert situiert (Abb. 3). Dabei entstehen eigenartige, fast retikuläre Strukturen. Die Zellen hängen nur mit Plasmaausläufern zusammen. Mitunter sind Bildungen anzutreffen, die fast an sarkomatöse Geschwulstteile erinnern und mit einem Retothelsarkom eine geringe Ähnlichkeit erlangen. Neben den vorwiegend rundlichen Kernen des Tumors sind auch relativ längliche bis ovale Kerne vorhanden. Die Kerne haben einen mittleren Chromatingehalt und sehen den Kernen der Epithelien der Schilddrüsenfollikel ähnlich. Ihr Plasmaleib ist unterschiedlich groß, das Plasma vielfach relativ hell und ohne auffällige

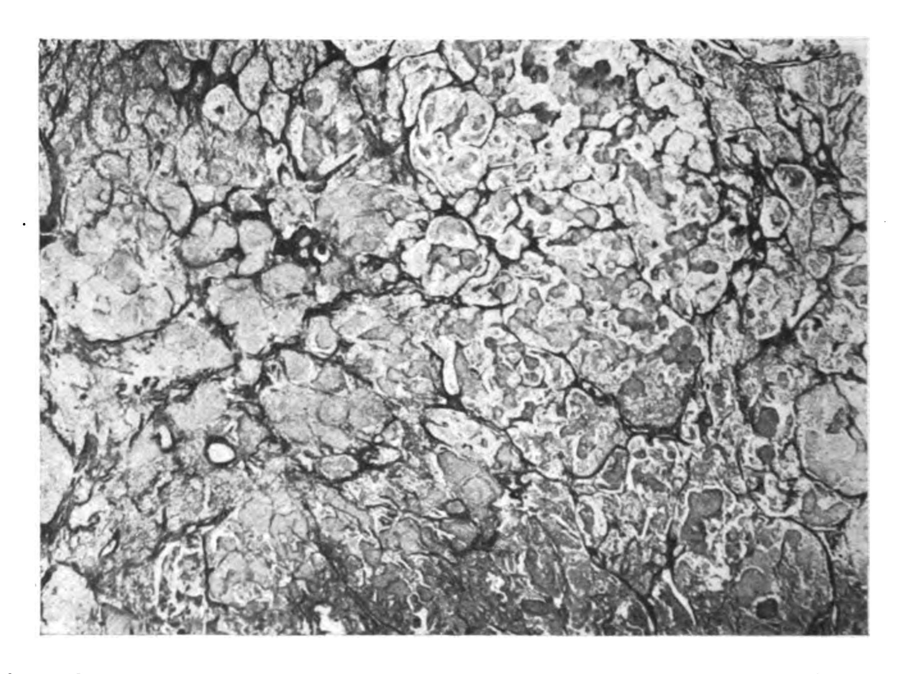


Abb. 1. Lymphknotenmetastase eines Schilddrüsenkarzinoms mit großen Amyloidschollen. Alveolärer Bau. — Paraffin, 12 μ, HE, Lupenübersicht, 5fache Vergr.

Strukturen. Zahlreiche Plasmaleiber enthalten homogene, azidophile schollige Gebilde, die sich mit Kongorot rötlich färben. Die Kerngrößen schwanken etwas um einen Mittelwert, können aber auch erhebliche Ausmaße erreichen. In allen Schnitten wird ein echter drüsiger oder follikelartiger Bau — bis auf ganz vereinzelte Stellen (Abb. 4) — vermißt: hier sind die Zellen zylindrisch und liegen ganz eindeutig einschichtig-epithelial, einen drüsenartigen Hohlraum umschließend. Nur an wenigen Orten sind die Zellen annähernd kranzförmig um einen virtuellen Hohlraum angeordnet. Statt der „virtuellen Lichtung" zwischen den Zellen findet man viel häufiger kleine und größere homogene azidophile schollige Massen. Mitunter sind auch einzelne Zellen von diesen Massen eingeschlossen. In der Umgebung derartiger Gebilde färben sich die großleibigen Zellen zum Teil mit Kongorot deutlich rot an. Vielerorts scheinen die großen Schollen alles Tumorgewebe zu verdrängen bzw. beiseite zu schieben. Das Tumorbild wird besonders merkwürdig gestaltet durch die scholligen Bildungen gleicher homogener azidophiler Massen im Bereich des interstitiellen Bindegewebes. Das kollagene Bindegewebe ist hier oft noch deutlich in den homogenen Massen nachzuweisen, besonders im van-Gieson-Schnitt als rote Faserung innerhalb der gelben Schollen. — Die Kongorotprobe zeigt eine starke Rotfärbung dieser homogenen Massen, die Methylviolettfärbung die typische Metachromasie. Die färberischen

Resultate sprechen somit für das Vorliegen von Amyloid. — Die Versilberung nach Oliveira läßt noch deutlicher als die van-Gieson-Färbung in einigen der großen homogenen Schollen grobe und feinere Fasern erkennen, die zum Teil als Brücken zwischen den Schollen erscheinen. — Eine streifige Amyloidablagerung auf den Fasern ist nicht vorhanden. Zahlreiche der großen Schollen sind wie Perlen auf kollagene Faserzüge aufgereiht. Es ist demnach anscheinend eine im Bindegewebe erfolgte Amyloidablagerung von einer solchen zwischen den Epithelien zu unterscheiden. Nur an wenigen Stellen sind kleine rundzellige Infiltrate von nicht-tumorösen, sondern exsudativen Zellelementen zu finden, die wohl als sogenannte Stromareaktion anzusehen sind.

Die vorliegende Lymphknotenveränderung muß demnach als eine totale Verdrängung des lymphatischen Gewebes durch Tumorgewebe angesehen werden. Die Tumormassen haben epithelialen Charakter mit einem relativ monotonen Aufbau; es sind fast vorwiegend

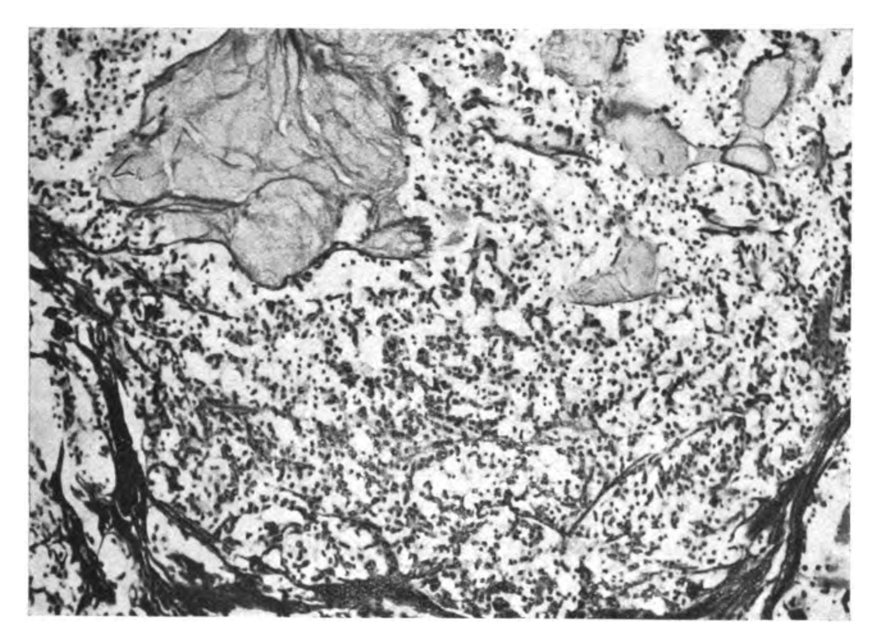


Abb. 2. Lymphknotenmetastase eines Schilddrüsenkarzinoms. Vorwiegend helle Zellen. Einzelne Amyloidschollen in der oberen Bildhälfte. – Paraffin, 12 μ, HE, Mikrophotogr., 130fache Vergr.

solide Formationen, und nur stellenweise findet sich eine angedeutete adenomatöse Bauform. Die Besonderheit dieses metastasierenden epithelialen Tumors, den wir auch als wenig differenziertes, vorwiegend solides Karzinom bezeichnen dürfen, liegt in der ungeheuer reichen Ablagerung von Amyloid in Form von großen und kleinen Schollen.

3. Diskussion.

Man könnte auf Grund des histologischen Bildes der Tumormetastasen diese nicht gleich als Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms ansprechen, wenn nicht in der Entwicklung des Krankheitsbildes die Schilddrüsengeschwulst das primäre und die Halsknotenbildung das sekundäre Ereignis gewesen wäre und wenn nicht auch das histologische Bild des Schilddrüsentumors mit dem der Halsgeschwulstknoten übereinstimmen würde.

Ein histologischer Schnitt vom Schilddrüsentumor[1]) zeigt den gleichen Befund wie die Lymphknoten. Man sieht ebenfalls vorwiegend solide epitheliale Tumornester, zwischen denen verschieden große Amyloidschollen liegen; vielfach sind solche auch innerhalb der epithelialen Tumornester gelegen. Nur hin und wieder sind typische Schilddrüsenfollikel

1) Wir erhielten über Herrn Prof. Dr. F. Linder einen Belegschnitt aus Halle, wofür wir Herrn Prof. Linder und Herrn Prof. Wätjen verbindlichst danken.



mit Kolloidgehalt zu erkennen. Es sind meist sehr kleine Follikel, die in kleinen Gruppen als restliches Schilddrüsengewebe innerhalb der Tumormassen zusammengedrängt sind. Im HE-Schnitt ist das Kolloid innerhalb der Follikel und das schollige Amyloid kaum voneinander zu unterscheiden. Beides sind homogene hyaline Massen, die einen umgeben von einem einreihigen Epithel, das auf einem Grundhäutchen sitzt, die anderen als Schollen innerhalb ungeordneter Epithelmassen des Tumors. Nur die Anwendung bestimmter Farbstoffe wie Kongorot und Methylviolett lassen uns die beiden homogenen Massen unterscheiden. Die mit den obengenannten Farbstoffen anfärbbaren Substanzen nennen wir „Amyloid". Wir sind uns klar darüber, daß eine exakte chemische Definition des von uns allgemein als Amyloid bezeichneten homogenen, Eiweißnatur aufweisenden Körpers noch nicht möglich ist. Eine große Reihe von einfacheren Eiweißbausteinen setzen das Amyloid zusammen; chemisch können sicher eine ganze Reihe verschiedener Amyloide unterschieden werden. — Für gewöhnlich sehen wir das sogenannte Amyloid als Nieder-

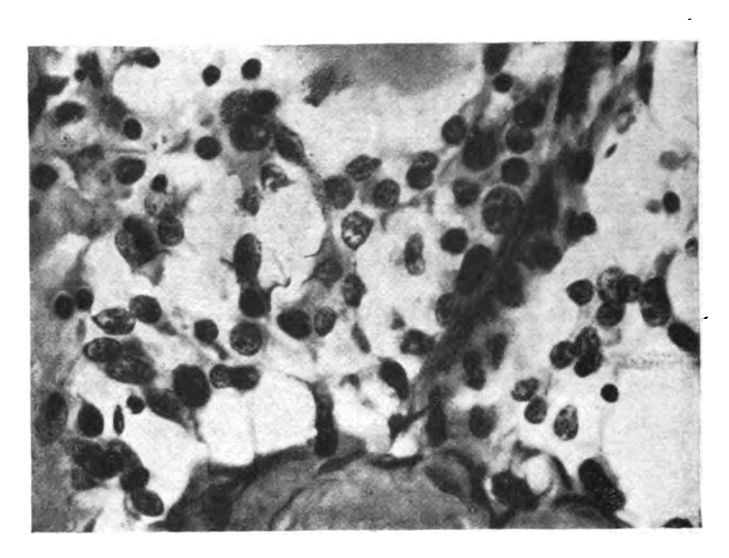


Abb. 3. Lymphknotenmetastase eines Schilddrüsenkarzinoms. Unterschiedliche Kerngröße und -form der Tumorzellen. Plasmaleib dunkel. Übergänge der dunklen, azidophilen Plasmaleiber in die Amyloidschollen im oberen, unteren und linken Randgebiet der Abbildung. — Paraffin, 12 μ, HE, Mikrophotogr., 800fache Vergr.

schlag auf der Kapillarwand oder in Gefäßwänden oder auf den Grundhäutchen drüsiger Gebilde. Es tritt infolge einer Störung des Eiweißstoffwechsels auf, so z. B. als eigentliches Amyloid im Gefolge einer chronischen eitrigen, also vorwiegend exsudativen Entzündung oder als sogenanntes Paramyloid beim multiplen Plasmozytom. Der vorliegende Krankheitsfall gibt aber weder für einen chronischen eitrigen Prozeß noch für ein Plasmozytom einen Anhalt. Eine allgemeine Amyloidose ist sicher auszuschließen. Es ist auch histologisch nicht der Typ der Amyloidablagerung zu finden, wie er der allgemeinen Amyloidose eigen ist. Auf Kapillarwänden, in Gefäßwänden oder auf Grundhäutchen ist weder im Schilddrüsentumor noch in seinen Metastasen eine Amyloidablagerung vorhanden. Es muß hier wohl eine lokalisierte Amyloidablagerung vorliegen und eine innige Beziehung zwischen Schilddrüsentumorbildung und Amyloidniederschlag angenommen werden. Während es sich bei der allgemeinen Amyloidose um eine Störung des allgemeinen Eiweißstoffwechsels mit Vermehrung der Globulinfraktion des Blutes und Präzipitationsvorgängen an Grenzmembranen handelt, ist wohl bei der vorliegenden lokalisierten Amyloidbildung an eine umschriebene, an die Epithelzellen gebundene Stoffwechselstörung zu denken. Die vorwiegend in soliden Haufen gewucherten epithelialen Tumorzellen haben ihre Fähigkeit der Sekretion nicht verloren; sie sondern aber ein in seiner Zusammensetzung nicht mehr dem ursprünglichen Schilddrüsenkolloid gleiches Sekret ab; das Sekret hat wohl auch seine

hormonelle Wirkung verloren. Ein erhöhter Funktionszustand der Schilddrüse ist nicht nachgewiesen worden. Radioaktives Jod wurde vom Tumor nicht gespeichert.

Daß es sich bei der vorliegenden Amyloidstruma und ihren Lymphknotenmetastasen um eine Sekretionsleistung der Tumorzellen mit einer falschen Sekretionsrichtung und einer falschen Sekretzusammensetzung handelt, wird schon bei der Analyse des histologischen Bildes der Geschwulst und ihrer Metastasen erhellt. Man sieht sowohl in den amyloidreichen als auch in den amyloidärmeren Tumorgebieten Zellgruppen, die einen stark vergrößerten, wie geschwollenen, Plasmaleib besitzen, der homogenisiert und azidophil ist sowie mit Kongorot eine Rotfärbung aufweist. Verschiedentlich sind aus dem großen Plasmaleib kleinere und größere Schollen ausgetreten, die dann vielfach zu größeren Gebilden zusammengeflossen sind. Diese wiederum haben sich mit anderen benachbarten homogenen Massen vereinigt, bis schließlich ein großer hyaliner bzw. amyloider Körper entstanden ist. Die Zellen werden durch die wachsenden Amyloidgebilde auseiandergedrängt und bei stärkerer Größenzunahme der Amyloidmassen gegen die Bindegewebssepten gedrückt.

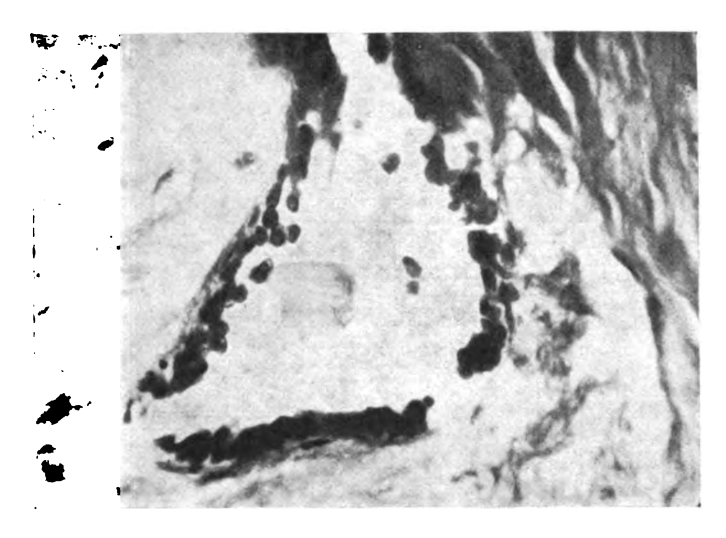


Abb. 4. Lymphknotenmetastase eines Schilddrüsenkarzinoms. Seltene drüsenähnliche Bildung mit einschichtigem Zylinderepithel. Links Amyloidmassen. rechts kollagenes Bindegewebe. — Paraffin, 12 μ, HE. Mikrophotogr., 800fache Vergr.

Die einem stärkeren Druck ausgesetzten Zellen atrophieren — und bald liegen die Amyloidmassen den kollagenen Fasern direkt an bzw. werden die kollagenen Fasern von Amyloid imprägniert. Es kommen dann Bilder zustande, die kollagenfasriges Bindegewebe innerhalb von Amyloid liegend zeigen. Bei genauer Analyse der histologischen Bilder des Tumors kann kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß das Amyloid hier epithelialer Herkunft ist. Gerade die Amyloidanhäufung in den Lymphknotenmetastasen spricht für eine enge Bindung der Amyloidbildung an die Tumorzellen. Damit rückt das zur Diskussion stehende Amyloid in Beziehung zum sogenannten epithelialen Hyalin (v. Gierke), nämlich dem Kolloid der Schilddrüse. Das Kolloid wäre somit das morphologisch faßbare Sekretionsprodukt des normalen oder gesunden Schilddrüsenfollikelepithels, während das Amyloid — in dem vorliegenden Fall — als das Sekretionsprodukt eines ungeordneten, tumorös wuchernden Schilddrüsenepithels angesehen werden müßte. Eine Bildung von Granulationsgewebe mit Riesenzellen in der Umgebung der Amyloidschollen sowie eine Ablagerung des Amyloids in Lymphgefäßen ist nicht zu beobachten gewesen.

4. Zusammenfassung.

Es werden die Lymphknotenmetastasen einer malignen Struma bzw. eines Schilddrüsenkarzinoms beschrieben, die durch eine gewaltige schollige Amyloidbildung innerhalb des Tumorgewebes ausgezeichnet sind. Die Amyloidschollenbildung sowie der fehlende

Anschluß der Amyloidbildung an das Gefäßsystem und die fehlende streifige Ablagerung von Amyloid auf den Bindegewebsfasern, die man bei der allgemeinen Amyloidose findet. sprechen für eine lokale Amyloidbildung. Als Quelle der Amyloidbildung wird das Tumorepithel angesehen und die nahe Beziehung des vorliegenden Amyloids zum Blastom herausgestellt. — Im Primärtumor wie auch in seinen Lymphknotenmetastasen ist das gleiche Bild vorhanden. Es wird deshalb dieses Krankheitsbild als metastasierender Amyloidkropf bezeichnet und wegen der Seltenheit eines solchen Befundes seine Mitteilung als Beitrag zum Problem der lokalen Amyloidbildung für geeignet empfunden.

Literatur.

Gierke, F. v., Im Lehrbuch der path. Anat. von L. Aschoff, Bd. I. Verlag von Gustav Fischer in Jena, 1935. — **Jacquet,** Virchows Arch. **185.** — **Orth, J.,** Pathalog.-anat. Diagnostik. Verlag von A. Hirschwald, Berlin 1900. — **Pasma, A.,** and **Hadders, H. N.,** Arch. chir. neerl. **4** (1952). Ref. in Ber. über d. allg. u. spez. Path. **15,** H. 1/2. — **Stoffel, E.,** Virchows Arch. **201.** — **Wegelin, C.,** Handb. d. spez. path. Anat von Henke-Lubarsch 8. — **Wolpert, J.,** Virchows Arch., Beiheft zum 227. Bd.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg.
Direktor: Prof. Dr. med. E. Randerath.)

Ein Beitrag zur Kenntnis der Melanosis coli.

Von **Günther Hieronymi.**

Mit 2 Abbildungen im Text.

Obwohl die Melanosis coli beim Menschen seit über 100 Jahren im Schrifttum bekannt ist (Virchow 1847), konnte die Frage nach Natur und Herkunft des melanotischen Pigments trotz eingehender histochemischer und chemischer Untersuchungen bis heute noch nicht eindeutig geklärt werden. Im wesentlichen sind es zwei Ansichten, die sich bezüglich dieser Frage gegenüberstehen. Die einen, Virchow, Kämmerer, Solger und Lignac setzten sich für die hämoglobinogene Entstehung dieses Farbstoffs ein, die anderen aber, Pick, Brahn, Dalldorf u. a. glaubten, daß dieser aus Eiweißabbauprodukten des Dickdarminhalts gebildet werden könnte. Pick ordnete deshalb dieses Pigment der Gruppe der Melanine zu, wofür neben dem mikroskopisch-chemischen Verhalten besonders die Alkalilöslichkeit, die Fällbarkeit durch Säuren und der positive Ausfall des sogenannten Trendelenburgschen Versuchs sprechen sollten. Gestützt wurde diese Ansicht durch mikrochemische Untersuchungen Heinleins, die qualitativ eine weitgehende Übereinstimmung mit echten Melaninen ergaben.

Einen neuen Beitrag zur Kenntnis der Melanosis coli (M. c.) lieferte kürzlich Piringer-Kuchinka. Durch vergleichend-anatomische und tierexperimentelle Untersuchungen glaubte sie festgestellt zu haben, daß das grünliche, grünbraune bis braune Pigment in den Stromazellen der Schleimhaut bei M. c. unter gewöhnlichen Bedingungen hauptsächlich auf die Grünfarbstoffe der Pflanzennahrung zurückgeführt werden müsse. Den Weg zu dieser Erkenntnis wies die Untersuchung des Darms bei pflanzenfressenden Tieren, Meerschweinchen und Kaninchen, die physiologischerweise in den Stromazellen des Darms, vor allem in dem zu einem mächtigen Blindsack ausgebildeten Coecum, reichliche Mengen eines analogen Pigments enthalten, das aber im Versuch bei vollkommen grünfreier Ernährung nicht nachweisbar sein soll.

Wir untersuchten drei Fälle von M. c., die in kurzem Abstand in unserem Institut zur Beobachtung kamen, und darüberhinaus das Verhalten der Dickdarmschleimhaut von Meerschweinchen bei verschiedenartigen Fütterungsbedingungen.

Methodik: Melanotische Dickdarmschleimhaut und Dickdarmschleimhaut von Meerschweinchen wurden in 4%igem Formalin und außerdem in abs. Alkohol fixiert bzw. unfixiert verarbeitet.

Untersucht wurde:

1. Das färberische Verhalten gegen
   Basische Farbstoffe (Toluidinblau, Methylenblau)
   Fettfarbstoffe (Sudan III, Scharlachrot, Nilblausulfat)
   Silbernitrat (1%ige Silbernitratlösung)
2. Das histochemische Verhalten gegen
   Eisenreaktionen (Turnbull, Berlinerblau, Okamoto)
   Kohlehydratreaktionen (Mc Manus-Hotchkiss)
3. Das mikrochemische Verhalten gegen
   Säuren (Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure)
   Alkalien (Kalilauge, Natronlauge, Ammoniak)
   Fettlösungsmittel (Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol)
   Bleichungsmittel (Wasserstoffsuperoxyd in 5- und 30%iger Lösung).

Darüber hinaus wurden spektroskopische und fluroeszenzmikroskopische Untersuchungen zum qualitativen Nachweis von Chlorophyll durchgeführt, quantitativ der Eisengehalt in melanotischer und normaler Dickdarmschleimhaut nach der von Heilmeyer und Plötner angegebenen Methode bestimmt und schließlich die Schnittveraschung zum Nachweis maskierten Eisens nach Angaben von Policard angestellt.

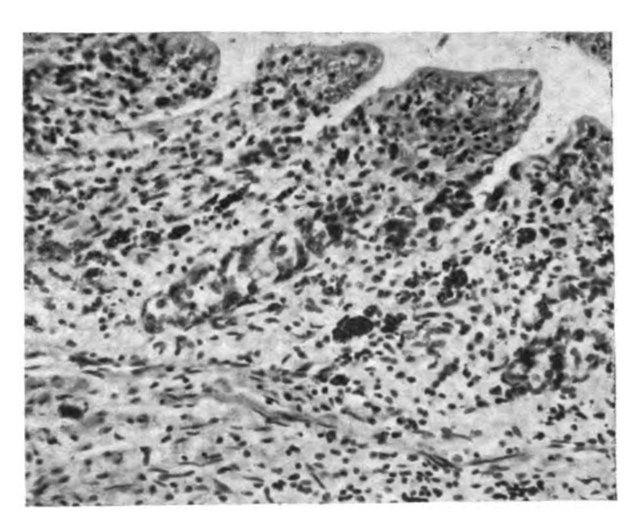


Abb. 1. Dickdarmschleimhaut des Menschen: Pigmentierte Stromazellen der Schleimhautpropria bei Melanosis coli (Färbung: HE).

Untersuchungsergebnisse:

Der erste Fall (Sekt.-Nr. 893/52) betraf eine 72jährige Frau, die an einer schweren allgemeinen Arteriosklerose gestorben war. Als Nebenbefund bestanden eine chronische katarrhalische Colitis, Exulzerationen an der Ober- und Unterlippe sowie ein pfenniggroßes unspezifisches Geschwür am rechten Rand der Zunge. Im zweiten Fall (Sekt.-Nr. 1025/52) handelte es sich um einen 64jährigen Mann mit einem Plattenepithelkarzinom des Zungengrundes. Im Sektionsbefund wurden außer einem chronischen kallösen Ulcus der Magenstraße und einer chronischen katarrhalischen Enterocolitis keine Besonderheiten erwähnt.

Beim dritten Fall (Sekt.-Nr. 154/53), einem 78jährigen Mann, war die Todesursache eine ausgedehnte Ponsblutung mit Einbruch in die vierte Hirnkammer. Im Magen fanden sich etwa 600 ccm kaffeesatzartige Flüssigkeit, die Magenschleimhaut zeigte ausgedehnte hämorrhagische Erosionen.

Makroskopisch zeigte in allen drei Fällen die Dickdarmschleimhaut die schon von Virchow und später ausführlich von Pick beschriebenen für M. c. charakteristische Veränderungen. Diese bestanden in einer gleichmäßig schwarzbraunen ausschließlich auf den Dickdarm lokalisierten Verfärbung der Schleimhaut, deren Oberfläche häufig gefeldert an das Aussehen von Krokodilleder erinnerte. Feingeweblich beschränkten sich die Pigmenteinlagerungen auf die im Schleimhautstroma der Tunica propria gelegenen Zellen, die dunkelbraune, fein bis grobkörnige an einzelnen Stellen auch extrazellulär gelagerte Einschlüsse enthielten, die die oberflächliche Epithellage jedoch regelmäßig frei ließen (Abb. 1). In allen drei Fällen waren die mesokolischen Lymphknoten pigmentfrei. Ein im Prinzip

ähnliches Verhalten zeigte die feingewebliche Untersuchung der Dickdarmschleimhaut normaler Mereschweinchen. Pigmenteinlagerungen fanden sich auch hier in den Stromazellen der Tunica propria und entsprachen damit hinsichtlich Form und Lage vollkommen denen bei M. c. (Abb. 2). Auffallend war jedoch, daß die Dickdarmschleimhaut der Meerschweinchen makroskopisch, im Gegensatz zu der schwarzbraunen melanotischen Dickdarmschleimhaut beim Menschen von mehr hellgrauer Farbe war.

Färberisch zeigte das melanotische Pigment das aus der Literatur bekannte Verhalten. Mit basischen Anilinfarbstoffen und den üblichen Fettnachweismethoden war es nicht darstellbar. In Nilblausulfat nahm das Pigment erst nach 24stündiger Oxydation in 5%igem Wasserstoffsuperoxyd einen blaugrünlichen Farbton an. In Silbernitrat (1%ige Silbernitratlösung) bewahrte es seine Eigenfarbe.



Abb. 2. Dickdarmschleimhaut des Meerschweinchens: Pigmentierte Stromazellen der Schleimhautpropria (Berliner-Blau-Reaktion).

Die Eisenreaktion nach Tirmann-Schmelzer und die Berliner-Blau-Reaktion waren an den Pigmentkörnchen der Dickdarmschleimhaut von Meerschweinchen positiv. Negative Eisenreaktionen ergab jedoch die melanotische Dickdarmschleimhaut des Menschen. Auch die Reaktion auf 1,2-Glykolgruppen, die nach der Methode von Mc Manus und Hotchkiss durchgeführt wurde, blieb ergebnislos. In konzentrierten Mineralsäuren, Alkali, Alkohol. Äther, Chloroform und Benzol konnte das Pigment in Übereinstimmung mit Untersuchungen anderer Autoren nicht gelöst werden. Bei der Mikroveraschung nach Policard, einem Verfahren, bei dem okkultes gebundenes Eisen in seiner Gesamtheit nachgewiesen werden kann. erschien nach unseren Untersuchungen die melanotische Dickdarmschleimhaut infolge Bildung von Eisenoxyd in einem roten bis rotgelblichen Farbton. Die als Kontrolle verwendete normale Dickdarmschleimhaut sowie die von Meerschweinchen wiesen dagegen ein schneeweißes Aschenbild auf. Die Berliner-Blau-Reaktion an den veraschten Schnitten war unabhängig von der Farbe des Aschenbildes in allen Schleimhautstückchen positiv. Da jedoch die melanotische Dickdarmschleimhaut eine auffallend tiefe und intensive Blaufärbung zeigte, bestimmten wir in unseren drei Fällen von M. c., in der normalen menschlichen Dickdarmschleimhaut und in der von Meerschweinchen quantitativ den Eisengehalt nach der von Heilmeyer und Plötner angegebenen Methode, die $\alpha\alpha_1$-Dipyridil zum Eisennachweis verwendet und im einzelnen nachgelesen werden kann. Die Einwaagen am Trockengewebe lagen bei 750 mg/Bestimmung. Für den Meerschweinchendarm standen uns nur 200 mg zur Verfügung. Im ersten Fall (Sekt.-Nr. 893/52) betrug der Eisengehalt 17,5 mg%, im zweiten (Sekt.-Nr. 1025/52) 15,0 mg% und im letzten Fall (Sekt.-Nr. 154/53) 11,5 mg%.

Normale menschliche Dickdarmschleimhaut erhielt dagegen bei Kontrolluntersuchungen nur 0,078, 0,091 und 0,087 mg% Eisen in 750 mg Trockengewebe.

Einen relativ hohen Eisengehalt wies die Dickdarmschleimhaut der Meerschweinchen auf. Diese zeigte in drei Fällen Werte von 1,9, 2,0 und 2,5 mg% Eisen in 200 mg Trockengewebe.

Da nun die quantitative Eisenbestimmung der melanotischen Dickdarmschleimhaut signifikant erhöhte Werte gegenüber der normalen Dickdarmschleimhaut ergab, bemühten wir uns noch einmal um den Eisennachweis im Gewebsschnitt und verwendeten diesmal die von Okamoto angegebene Methode zum Nachweis maskierten Eisens. Leider führte auch

diese Methode trotz sorgfältiger Beachtung der Vorschriften nicht zu einem positiven Ergebnis.

Schließlich wurde entsprechend der Annahme Piringer-Kuchinkas, nach der der Grünfarbstoff der Pflanzen die Grundlage des in den Zellen abgelagerten Pigments darstellen soll, qualitativ der Chlorophyllgehalt in allen drei Melanosisfällen und in der Darmschleimhaut von Meerschweinchen bestimmt. Zu diesem Zweck wurden große Schleimhautstücke mit der Schere fein zerschnitten, im Mörser mit Sand zerrieben und durch ein Methanolbenzingemisch extrahiert. Durch Zugabe von Wasser wurde das Filtrat getrennt, so daß etwa vorhandenes Chlorophyll unter diesen Umständen in die benzinische Phase übergehen müßte, da es in dieser leichter löslich ist als in wäßrigem Methanol. Die benzinische Lösung

Tabelle zum Verhalten des Dickdarmschleimhautpigments beim Menschen und Meerschweinchen.

	Dickdarmschleimhaut-pigment beim Menschen	Dickdarmschleimhaut-pigment beim Meerschw.
Morphologisches Verhalten	gelb-tiefbraun, intrazelluläre Lagerung in Tunica propria	gelb-tiefbraun, intrazelluläre Lagerung in Tunica propria
Mikrochemisches Verhalten		
gegen Säuren: Salz-, Essig-, Schwefel-, Salpetersäure	unlöslich	unlöslich
gegen Alkalien: Kali-, Natronlauge, Ammoniak	unlöslich	unlöslich
gegen Fettlösungsmittel: Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol	unlöslich	unlöslich
gegen Bleichungsmittel: 5- und 30%ige Lösung von Wasserstoffsuperoxyd	unverändert	unverändert
Färberisches Verhalten		
gegen basische Farbstoffe: Toluidinblau, Methylenblau	negativ	negativ
gegen Fettfarbstoffe: Sudan III, Scharlachrot	negativ	negativ
gegen Silbernitrat (1%ig):	negativ	negativ
bei Eisennachweis qualitativ: Berlinerblau, Tirmann-Schmelzer	negativ	positiv
bei Eisenbestimmung quantitativ: Heilmeyer-Plötner	Gewebseisen insgesamt erhöht	Gewebseisen insgesamt hoch
Physikalisches Verhalten		
Fluoreszenzmikroskopisch:	keine Eigenfluoreszenz	keine Eigenfluoreszenz
Spektroskopisch:	keine Absorptionsbande im Chlorophyllbereich	keine Absorptionsbande im Chlorophyllbereich

wurde anschließend im Handspektroskop auf die für Chlorophyll spezifischen Absorptionsbande und mit der Quarzlampe und Rotfilter auf Fluoreszenz untersucht. Dabei konnte aber weder in der mehrfach untersuchten melanotischen Dickdarmschleimhaut noch in der des Meerschweinchens Chlorophyll in irgendeiner Form nachgewiesen werden. Auch fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen, die bei der blutroten typischen Eigenfluorenszenz des Chlorophylls ganz besonders zum Nachweis selbst kleinster Chlorophyllmengen geeignet sind, führten nicht zum Ziel. Zu einem gleichen negativen Ergebnis kam Sachs, der sich aus anderen Gründen mit fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen von Pigmenten beschäftigt hatte. Auch er konnte in den drei von ihm mitgeteilten Fällen von M. c. keine Eigenfluoreszenz beobachten.

Nachdem wir also durch fluoreszenzmikroskopische und spektroskopische Untersuchungen die Anwesenheit von Chlorophyll in den Stromazellen der melanotischen Dickdarmschleimhaut beim Menschen und in der normalen Dickdarmschleimhaut von Meer-

schweinchen haben ausschließen können, untersuchten wir beim Meerschweinchen in zwei Versuchsreihen den Einfluß der Fütterung auf den Pigmentbestand der Darmschleimhaut.

In der ersten Versuchsgruppe (10 Tiere) wurden die Versuchstiere für die Dauer von 12 Wochen ausschließlich mit chlorophyllreichem, in der zweiten Versuchsgruppe (10 Tiere) mit chlorophyllfreiem Futter (geschälte Rüben, Brot und Reisbrei) ernährt. In beiden Versuchsgruppen konnten wir mikroskopisch keinen Einfluß auf den Pigmentbestand der Darmschleimhaut feststellen. Auch nach enteraler Applikation einer 0,25%igen alkoholischen Lösung reinen Chlorophylls (Merck, Darmstadt) fanden wir bei feingeweblicher Untersuchung neun Stunden nach Applikation weder in Dünn- noch Dickdarmabschnitten irgendeinen Anhalt für das Vorliegen einer Resorption der Chlorophylllösung. Diese Beobachtung steht in guter Übereinstimmung mit Untersuchungen von Seybold und Egerle, die im Kot von Pflanzenfressern die Masse des verfütterten Chlorophylls quantitativ und qualitativ unverändert wiederfanden.

Nach diesen Feststellungen erscheint es uns deshalb sehr zweifelhaft, daß der Grünfarbstoff der Pflanzen in den Stromazellen der Darmschleimhaut die Grundlage des melanotischen Pigments darstellen soll und das um so mehr, als beim Meerschweinchen, einem ausgesprochenen Pflanzenfresser, die Pigmenteinlagerungen in der Dickdarmschleimhaut stets positive Eisenreaktionen ergaben. Wir können daher mit Sicherheit aussagen, daß in dieser nicht Chlorophyll, sondern ionisiertes bzw. komplexes Eisen einen wesentlichen Bestandteil dieses Pigmentes bildet. Weniger eindeutig liegen die Verhältnisse in unseren drei M. c.-Fällen. Hier konnte die quantitative Zunahme des Gewebseisens unter Berücksichtigung entsprechender Kontrolluntersuchungen nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf den Pigmentgehalt der Darmschleimhaut zurückgeführt werden. Da quantitative Eisenbestimmungen aber bei M. c. unseres Wissens bisher nicht vorliegen, wäre es wünschenswert, wenn diese zur Feststellung der Natur und Herkunft dieses eigentümlichen Pigments an einem größeren Untersuchungsmaterial durchgeführt werden würden. Wir wollen deshalb die Mitteilung dieser drei Fälle, die sich durch ihren hohen Eisengehalt auszeichneten, nicht zum Anlaß nehmen, um auf die komplizierte Frage der Entstehung des Pigments im einzelnen einzugehen. Zweifellos wäre es in unseren drei Fällen sehr verlockend, eine Beteiligung des Blutfarbstoffes am Aufbau dieses Pigments anzunehmen, zumal als Blutungsquelle Magendarmaffektionen (hämorrhagische Erosionen, chronisches Magenulcus) in den beiden letzten Fällen beobachtet wurden und im ersten Fall Exulzerationen an der Zungenschleimhaut möglicherweise dafür in Frage kämen. Da jedoch aus dem Schrifttum zahlreiche Fälle von M. c. ohne sicheren Blutungsherd bekannt sind und selbst Fälle beschrieben worden sind, bei denen die Pigmenteinlagerungen oberhalb der Blutungsquelle lagen, kann die Annahme der hämoglobinogenen Pigmententstehung vorerst keine allgemeine Gültigkeit haben. Wir können darum auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse nicht mehr aussagen, als daß Chlorophyll weder in melanotischer Dickdarmschleimhaut noch in der Dickdarmschleimhaut von Meerschweinchen als Pigmentbestandteil mit den uns zur Verfügung stehenden histochemischen und optischen Untersuchungsmethoden darzustellen war.

Zusammenfassung.

Unter Berücksichtigung der von Piringer-Kuchinka mitgeteilten Beobachtung, nach der der Grünfarbstoff der Pflanzen die Grundlage des Pigments in Fällen von Melanosis coli beim Menschen bilden soll, wird der Chlorophyllgehalt in drei Fällen von M. c. bestimmt. Chlorophyll konnte dabei weder durch spektroskopische noch fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen nachgewiesen werden. Auch ergänzende tierexperimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen ergaben nach chlorophyllfreier und chlorophyllreicher Fütterung keine Änderung im Pigmentbestand ihrer Dickdarmschleimhaut. Die Pigmenteinlagerungen in der Dickdarmschleimhaut von Meerschweinchen erwiesen sich als eisenhaltig. Chlorophyll war auch dort mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden nicht nachweisbar. Die quantitative Eisenbestimmung melanotischer Dickdarmschleimhaut zeigte gegenüber unveränderter Dickdarmschleimhaut auffallend hohe Eisenwerte. Aus diesem Verhalten werden jedoch vorläufig keine Rückschlüsse auf Natur und Herkunft dieses Pigmentes gezogen.

Literatur.

Dalldorf, G. J. G., Zieglers Beitr. **78**, 225 (1927). — **Heinlein, H.**, Zieglers Beitr. **107**, 187 (1942). — **Heilmeyer** u. **Plötner**, Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheiten. Jena 1937. — **Kämmerer, H.**, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **145**, 257 (1926). — **Lignac, S.**, Krankheitsfrschg. **2**, 374 (1926). — **Okamoto, K.**, Acta Schol. med. Iniv. Ump. Kioto **20**, 413 (1937). — **Piringer-Kuchinka, A.**, Virchow Arch. **322**, 433 (1952). — **Pick, L.**, u. **Brahn, B.**, Virchow Arch. **275**, 37 (1929). — **Policard, A.**, Bull. d. hist. appl. **1**, 26 (1926). — **Sachs, W.**, Zieglers Beitr. **108**, 267 (1943). — **Seybold** u. **Egerle**, Hoppe-Seyler Arch. **275**, 49 (1939). — **Solger, F.**, Inaug.-Dissert. Greifswald (1898). — **Virchow, R.**, Virchow Arch. **1**, 379 (1847).

(Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Darmstadt. Leiter: Professor Dr. W. Schopper.)

Zur Pathologie der Patellarsehnenverknöcherung und Osteomatose des Kniegelenkes.

Von **Folkher Klingelhöffer.**

Mit 4 Abbildungen im Text.

Bei der Entstehung ortsfremden Knochens tauchen immer wieder Meinungsverschiedenheiten auf, wie derartige Knochenbildungen kausal- und formalgenetisch zu erklären sind. Während man früher annahm, daß eine direkte metaplastische Umwandlung von reifem Bindegewebe in Knochengewebe, also eine weitgehende Zell- und Gewebsmetaplasie möglich ist, schwinden nach der Auffassung von Gruber die Beweise einer echten metaplastischen Knochenbildung immer mehr gegenüber der Erkenntnis, daß aus jedem der granulationsbildungsfähigen Lager jugendlichen „Bindegewebes“, d. h. aus jedem mesenchymalen Keimgewebslager osteoplastisches Gewebe hervorgehen kann, und er hält solche heterotope Knochenbildungen für den Ausdruck eines Abbau- und Aufbaugeschehens, wie man es aus der physiologischen Osteogenese kennt.

Mit der speziellen Frage der Verknöcherung und osteomatösen Veränderungen an Sehnen und Gelenken haben sich vom klinischen Gesichtspunkt aus besonders Chirurgen und Röntgenologen befaßt (Frangenheim, Hoering, Jacobsthal, Kienböck, Lexer u. a.), während solche Befunde bei den Pathologen nur wenig Beachtung fanden (v. Albertini, Gruber, Herzog u. a.).

Eine besonders eingehende Darstellung osteomatöser Veränderungen an den Gelenken gab Kienböck, der auch den Begriff der Gelenkosteomatose prägte. Er wies besonders darauf hin, daß neben geschwulstartigen Bildungen der knöchernen Anteile auch Verknöcherungen und osteomatöse Veränderungen des Kapsel- und Bandapparates der Gelenke entstehen können. Diese Verknöcherungen der bindegewebigen Gelenkanteile wurden auch als bindegewebige Exostosen bezeichnet und in gleicher Form im Sehnengewebe beobachtet.

Bei den tendinösen Formen unterscheidet v. Albertini drei Möglichkeiten ihrer Entstehung. Einmal findet sich die Knochenbildung an der Knochenansatzstelle der Sehne. Weiterhin kann die Knochenbildung das muskuläre Ende der Sehne betreffen und im Zusammenhang mit einer Myositis ossificans stehen, die sich auf die Sehne weiter ausbreitet und schließlich besteht die seltene Möglichkeit, daß die Verknöcherung innerhalb der Sehne, weder im Zusammenhang mit den Knochen noch mit den Muskeln zur Entwicklung kommt.

Im Rahmen einer Besprechung der formalen und kausalen Genese der Sehnen- und Gelenkosteomatose soll anschließend über Klinik und Pathologie eines Falles von Patellarsehnenverknöcherungs- und Kniegelenksosteomatose berichtet werden.

Eine 42jährige Patientin bemerkte 1941 erstmalig eine geringe Druckschmerzhaftigkeit im lateralen Bereich des rechten Kniegelenkes. Der Druckschmerz nahm in den darauffolgenden



Wochen stark zu, und die Patientin glaubte in dem Gelenkbezirk eine kleine Geschwulst von der Größe einer Erbse tasten zu können. Bei der Bewegung des Kniegelenkes blieb dieser kleine Geschwulstknoten stets an derselben Stelle. Bis 1942 war die erbsgroße Geschwulst etwa walnußgroß geworden. Die Beschwerden des Druckschmerzes nahmen zu, eine gewisse Bewegungseinschränkung des Kniegelenkes trat auf. Die Patientin wurde geröntgt, und es wurde ihr zur Operation geraten. Dies lehnte die Patientin wegen der häufigen Fliegerangriffe seinerzeit ab. Die damals angefertigte Röntgenaufnahmen sind leider durch Kriegseinwirkungen verlorengegangen.

Bis 1944 war die Geschwulst weiter angewachsen, sie überragte den Kniegelenksspalt nach der Seite um mehrere Zentimeter. Sie fühlte sich an der Oberfläche wie mit kleinsten Perlchen besät an. Die Konsistenz war mittlerweile steinhart geworden. Eine Beugung des Kniegelenkes war kaum möglich. Im Dezember 1946 hatte die Geschwulst die Größe einer Mandarine erreicht und ragte nun mit einem breiten Sporn an dem lateralen Kniegelenksrand hervor. Eine Beugung des Kniegelenks war nicht mehr möglich. Hinzu trat eine starke Schwellung des ganzen Kniegelenkes, die schmerzhaft war und zusammen mit der vorgenannten Beugungshemmung ein



Abb. 1. Röntgenaufnahme des rechten Kniegelenkes 1947, kurz vor der Operation.



Abb. 2. Röntgenaufnahme des rechten Kniegelenkes 6 Jahre nach der Operation mit Knochendefekten an Tibia und unterem Rand der Patella.

Treppensteigen für die Patientin unmöglich machte. Auf ausdrückliches Befragen gibt die Patientin an, daß sie niemals ein Trauma des Kniegelenkes erlitten habe. Allerdings habe sie Jahre hindurch auf den Knien die Fußböden ihres Hauses gesäubert. Am linken Kniegelenk habe die Patientin niemals Beschwerden verspürt. Auch an den übrigen Gelenken sei ihr bei Bewegungen niemals etwas Krankhaftes aufgefallen.

1947 Aufnahme in der Chirurgischen Klinik Bad König[1]).

Am rechten Kniegelenk fühlt man einen etwa mandarinengroßen Knoten innerhalb und einen taubeneigroß vorspringenden Knoten rechts unterhalb der Patella. Die Patella erscheint nach oben gedrängt und in der Beweglichkeit stark eingeschränkt. Bei der Bewegung des Kniegelenkes deutliches Lederknarren. Eine Beugung ist bis zum rechten Winkel, eine völlige Streckung des Kniegelenkes ist nicht möglich. Bei den Bewegungen des rechten Knies klagt die Patientin über starke Schmerzen. Es besteht ein leichter Kniegelenkserguß.

Röntgenologisch findet sich zwischen Patella und Tibiakopf ein etwa hühnereigroßes Knochengebilde, das im Inneren einen etwas bandförmigen dichteren Kern aufzuweisen scheint, während die Außenpartien etwas mehr ungleichmäßig gestaltet, aber glatt gerandet sind. Die Patella ist verkürzt und zeigt am unteren Rande eine deutliche Aussparung. Anscheinend liegt hier eine Pseudarthrosenbildung mit dem erwähnten Knochenkörper vor. Unten sitzt das Ge-

1) Herrn Professor Zander, Chirurgische Klinik Bad König, danken wir für die liebenswürdige Überlassung des klinischen Befundes.



bilde dem Tibiakopf auf, der ebenfalls eine glatt gerandete Defektbildung aufweist und mit dem Knochengebilde artikuliert (s. Abb. 1). Es handelt sich mit großer Wahrscheinlichkeit um einen von der Kniegelenkskapsel oder von der Patellarsehne ausgehende Knochenbildung, die sowohl die Patella, als auch den Tibiakopf durch Druck usuriert hat. Differentialdiagnostisch ist an die Möglichkeit einer Patella bipartita zu denken, wobei das untere Stück osteomatös gewuchert sein müßte.

Bei der Operation findet sich nach Bogenschnitt zwei Querfinger unterhalb der Patella und nach Durchtrennung des Lig. patellae ein mandarinengroßes knöchernes Gebilde, dessen Ausschälung schnell gelingt. Es hat keinerlei knöcherne Verbindung mit der Tibia oder der Patella. Das Lig. patellae ist fest mit den osteomatösen Wucherungen verbunden und geht in seinen inneren Schichten vollkommen darin auf, so daß es durchtrennt werden mußte. Die Ausschälung gelingt ohne Eröffnung des Gelenkes. Nach Entfernung des mandarinengroßen knotigen Tumors entsteht eine Lücke, die durch eine Fettlappentransplantation aus dem rechten Unterbauch gedeckt wird. Danach Naht des Lig. patellae, sowie Verschluß der Unterhaut und Haut. Postoperativer Verlauf komplikationslos. Die Funktion des Kniegelenkes war 3 Monate nach der Operation wieder völlig hergestellt.

Eine klinische Nachuntersuchung im Januar 1953 ergibt keinerlei Funktionsstörungen des rechten Kniegelenkes. Eine gleichzeitige Röntgenkontrolle beider Kniegelenke ergibt am rechten Kniegelenk eine bogige Defektbildung an der Vorderseite des Tibiakopfes mit etwas verdichtetem Rand und eine kleine muldenförmige Einsparung am unteren Patellarpol. Gröbere Wulstbildungen finden sich an den Condylenecken der Tibia und am medialen Femurkondylus. Spitze Ausziehung der Tuberkula. Gelenkspalt erhalten. Leichte subchondrale Sklerosierung der medialen knöchernen Gelenkflächen (s. Abb. 2).

Am linken Kniegelenk, das zum Vergleich auch wegen der Frage der meist doppelseitigen Patella bipartita aufgenommen wird, finden sich kleine Wulstbildungen an den beiden medialen Tuberkula und ebenfalls eine spitze Ausziehung des lateralen Tuberkulums. Der Gelenkspalt ist auch hier erhalten. Die Patella ist vollkommen intakt. Die Röntgendiagnose lautet jetzt Arthrosis deformans beiderseits, am rechten mehr als am linken Kniegelenk.

Das entfernte Tumorgebilde des rechten Kniegelenkes ergab folgenden pathologisch-anatomischen Befund:

Makroskopisch handelt es sich um eine mandarinengroße, zum Teil von einer fibrösen Kapsel überzogene, grobhöckerige, knöcherne Tumorbildung, an der keine deutliche Abmeißelungsstelle zu erkennen ist; nur an einer Seite ist der Knochen etwas aufgerauht. Auf der Sägefläche findet sich ein mehr oder weniger kompakter Knochen, der im Inneren dichtere Strukturen aufweist, während in den äußeren Partien kleinere und größere Markräume zu erkennen sind.

Mikroskopischer Befund: In den inneren Schichten finden sich dicht beieinander gelagerte, verschieden dicke, aus Faserknochen aufgebaute Knochenbälkchen, die an zahlreichen Stellen Übergänge zu lamellären Knochenstrukturen aufweisen. Insgesamt sind die Knochenbälkchen ganz unregelmäßig angeordnet und lassen einen sehr reichlichen An- und Abbau durch Osteoplasten und Osteoklasten erkennen (s. Abb. 3 und 4).

Nur hier und da sind innerhalb der Knochenstrukturen Andeutungen von Haversschen Kanälen zu erkennen. Zwischen Knochenbälkchen ist großenteils Fasermark entwickelt. Darin zeigen sich neben spindeligen Fibroplastenformen und Kapillaren einzelne Lymphozyten und histiozytäre Elemente und vor allem eine auffallend reichliche Entwicklung der schon erwähnten Osteoplasten und Osteoklasten. In den mehr peripheren Abschnitten sind die Knochenbälkchen nicht so dicht gelagert wie im Zentrum. Dort ist zwischen spongiösen Knochenstrukturen neben Fasermark auch zum Teil mehr oder weniger reichlich Fettmark entwickelt. Normale Knochenstrukturen sind nirgends festzustellen. Andererseits sind auch keine bösartigen Geschwulstwucherungen nachzuweisen. Das histologische Bild zeigt somit insgesamt verschieden dicht angeordnete spongiöse von einem Fasermark durchsetzte Knochenstrukturen. Der reichliche Gehalt an Osteoblasten- und Osteoklastensäumen weist einerseits auf reichliche Umbauvorgänge, andererseits auf eine stärkere Proliferation des Knochengewebes hin, allerdings nicht im Sinne einer bösartigen autonomen Wucherung, sondern nur in Form eines starken lokalen reaktiven hyperplastischen Wachstums.

Ein ausgesprochener histologischer Unterschied zwischen den äußeren und inneren Strukturen, die man nach dem Befund auf dem Röntgenbild erwarten könnte, ist nicht vorhanden. Es ist nur ein Unterschied in der Dichte des Knochenaufbaus zu sehen. Auffällig ist, daß innerhalb der verdichteten Knochenpartien keine morphologisch nachweis-



baren Reste von Sehnengewebe mehr vorhanden sind. Diese sind wohl im Laufe der jahrelangen Entwicklung ab- und im Knochen umgebaut worden.

Die Entwicklung und Beobachtung einer so ausgedehnten Knochengewebsentwicklung im Bereich des Bandapparates des Kniegelenkes war nur dadurch möglich, daß sich die Patientin, durch die Kriegsverhältnisse bedingt, erst viele Jahre nach bereits gegebener klinischer Indikation zur Operation entschließen konnte.

Worum handelt es sich nun nach dem Röntgenbild sowie dem makroskopischen und mikroskopischen Befund bei der vorliegenden Knochenbildung?

Eine einfache Verknöcherung der Patellarsehne liegt nicht vor, dafür ist das knöcherne Gebilde zu tumorartig über die Grenzen des Bandapparates und des Kapselgewebes hinaus entwickelt. Beim ersten Anblick könnte man an eine sekundär veränderte Patella bipartita denken, da sich innerhalb der knöchernen Wucherung ein mehr kompakter Röntgenschatten fand. Nachdem Gruber und Joachimsthal erstmalig um

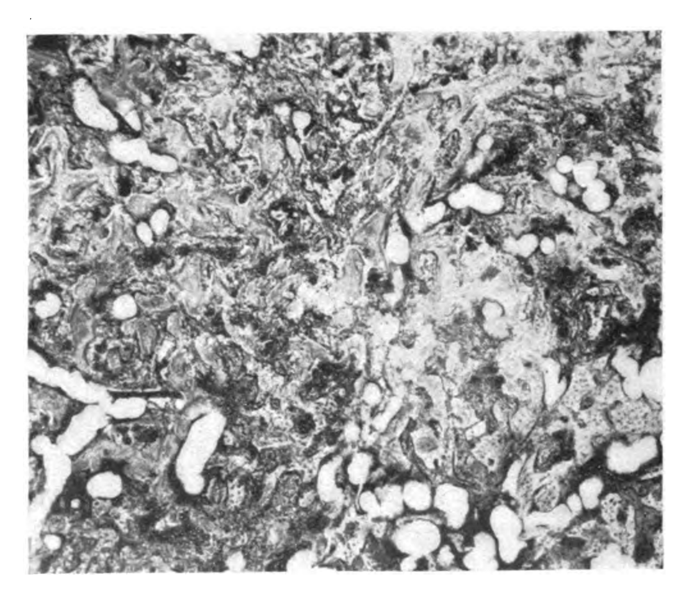


Abb. 3. Übergang von den dichten zentralen zu den von Fettmark durchsetzten peripheren Knochenabschnitten. Unregelmäßig angeordnete osteoide Knochenbälkchen, dazwischen Fasermark mit zahlreichen Osteoklasten und Fettmark. HE. 30fache Vergr.

die Jahrhundertwende auf das Vorkommen einer Patella partita hingewiesen hatten, führte Saupe 1922 eine Einteilung der verschiedenen Formen der Patella partita durch. Unter den verschiedenen Möglichkeiten einer Mehrteilung der Patella kommt in unserem Fall die sehr seltene erste Form einer Bipartition der Patella nach Saupe differentialdiagnostisch in Betracht. Es handelt sich dabei um eine Querteilung der Patella mit der Entwicklung eines größeren distalen und kleineren proximalen Patellarstückes. Der querverlaufende Spalt kann im Röntgenbild eine Art Pseudarthrose zwischen den beiden Knochenstücken vortäuschen. In der Literatur sind einige Fälle von Patella bipartita beschrieben worden. Neben doppelseitigem Vorkommen wurden auch Fälle mit einseitiger Patella bipartita mitgeteilt (Fleichhauer, Hellner, Eichengrün, Pytel, Zwerg u. a.). Wütschke beschreibt bei einer 25jährigen Patientin am linken Kniegelenk unter der eigentlichen Patella eine Zweite, mit der ersteren durch eine schmale knochendichte Brücke verbunden. Dieses Gebilde wies regelrechte Knochenstruktur auf und war von halber Kniescheibengröße. An das Vorhandensein einer zweiten Patella des linken Kniegelenkes ließ eine Nachahmung der normalen Patella in proximale Basis und distale Apex sowie die Anwesenheit von Trajektorien als Zeichen enchondraler Knochenbildung denken.

Gegen das Vorliegen einer Patella bipartita in unserem Fall spricht einmal die Größe und Form des Tumorschattens, ferner das Fehlen einer typischen Patellarknochenzeichnung, wie sie bei Wütschkes Fall deutlich vorhanden war. Vor allem weist aber die Anamnese sowie der klinische Verlauf auf einen stetigen, wenn auch langsamen Wachstumsvorgang hin, was gegen eine einfache Anlageanomalie spricht.

Verknöcherungen von Sehnengewebe sind von den Röntgenologen mehrfach beschrieben worden. Meist handelt es sich dabei nach der Einteilung von v. Albertini um die erste Gruppe der Verknöcherungen, die an der Knochenansatzstelle der Sehnen in Form fibröser Exostosen entstehen, insbesondere an der Achillessehne (Hoering, Jacobsthal) und an der Trizepssehne (Frangenheim, Lexer). Im Bereiche des Kniescheibenbandes beschreibt nur Sonntag zwei Fälle bei Soldaten mit Versteifung des Kniegelenkes nach Kriegsverletzungen und Bähr berichtet über eine linsengroße Verknöcherung des Lig. patellae angeblich nach übermäßiger Dehnung des Kniescheibenbandes.

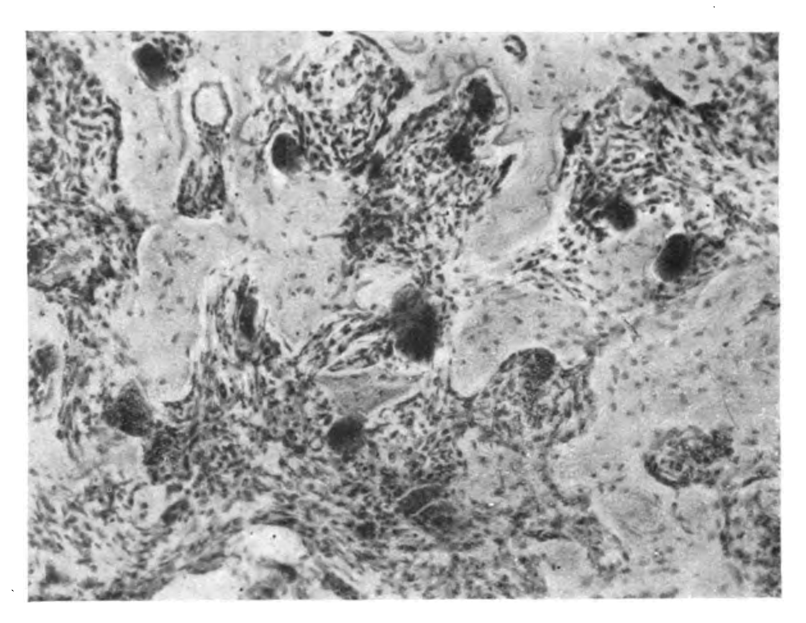


Abb. 4. Osteoide Knochenbälkchen mit Osteoplastensäumen und zahlreichen Osteoklasten. Dazwischen von einzelnen Lymphozyten durchsetztes Fasermark. HE. 125fache Vergr.

Daß primär in unserem Fall eine solche einfache Verknöcherung der Patellarsehne oder des übrigen Bandapparates der Kniegelenkskapsel zugrunde gelegen hat, ist durchaus möglich, da der ganze Prozeß 6 Jahre vor der Operation nur mit einer geringen Druckschmerzhaftigkeit im lateralen Bereich des rechten Kniegelenkes begonnen hat.

Die formale Genese derartiger Verknöcherungen von Sehnengewebe ist noch umstritten. v. Albertini schließt sich im wesentlichen der Ansicht von Weidenreich an, nach der innerhalb des Sehnengewebes sogenannte „vesikulöse" Zellen vorhanden sind. Dieses vesikulöse Bindegewebe ist nach Weidenreich im Sehnengewebe weit verbreitet. Bei der Knochenumwandlung werden die vesikulösen Zellen zu den zelligen Bestandteilen des Faserknochens und in der reichlich ausgebildeten Zwischensubstanz lagert sich Kalksubstanz ab. In diesem Faserknochen kommt es zu Gefäßraumbildung und Auflösung der Faserbündel auf resorptivem Wege, zum Teil durch Osteoklasten. Gruber vertritt dagegen die Ansicht, daß für eine solche Form der metaplastischen heterotopen Knochenbildung die Beweise immer mehr schwinden und daß aus jedem mesenchymalen Keimgewebe osteoplastisches Gewebe hervorgehen kann. Ob bei derartigen Knochenbildungen vorhergehende Verkalkungen eine Rolle spielen, ist noch umstritten. Gruber verneint dies; es ist aber doch wahrscheinlich, daß zum mindesten geringe mit dem Mikroskop

kaum wahrnehmbare Kalkablagerungen im Weichteilgewebe bereits genügen, um günstigere Bedingungen für die Entwicklung eines knochenbildenden Keimgewebes in der Nachbarschaft abzugeben. Bei Formolfixation können solche feine Kalkeinlagerungen bereits histologisch nicht mehr nachweisbar sein.

Sichere Anhaltspunkte über die formale Genese der Knochenbildung sind in unserem Fall an dem bereits sehr fortgeschrittenen Knochenprozeß mit ausgedehnten Umbauvorgängen nicht mehr abzulesen; aber wir haben letzthin an einer Probeexzision aus einer Patellarsehne beginnende Umbauvorgänge mit degenerativen Vetänderungen, Vaskularisation und feinsten staubförmigen Kalkablagerungen gesehen, die wahrscheinlich in diesem Sinne zu deuten sind, ohne allerdings endgültige Schlüsse ziehen zu können, daß sich daraus eine Verknöcherung entwickelt, da noch keine Übergänge dazu festzustellen waren. Doch ist anzunehmen, daß eine Knochenentwicklung in einer derartigen Form innerhalb von Sehnengewebe unter Entwicklung eines solchen gefäßhaltigen Keimgewebes seinen Anfang nimmt. Dies würde der Auffassung von Gruber weitgehend entsprechen.

Besonders auffallend war an dem vorliegenden, in 6 Jahren auf Mandarinengröße angewachsenen knöchernen Gebilde, daß darin die inneren Teile des kollagenen Patellarsehnengewebes und der kollagene Bandapparat vollkommen ab- und umgebaut worden waren. Es ließ sich in den meisten Schnitten nirgends mehr ein Rest davon nachweisen. Auf Grund der Anamnese, des klinischen Verlaufes sowie des makro- und mikroskopischen Befundes ist anzunehmen, daß es sich primär um eine Verknöcherung des Bandapparates des Kniegelenkes gehandelt hat, die nicht im Zusammenhang mit den Knochen stand. Es läßt sich nicht mehr endgültig entscheiden, ob die Verknöcherung innerhalb der fibrösen Kniegelenkskapsel oder in den inneren Schichten der Patellarsehne begann. Auf den ersten Blick könnte man nach dem Röntgenbilde annehmen, daß die bogenförmig verdichteten zentralen Abschnitte der Knochenbildung die zuerst verkalkten Partien der Patellarsehne darstellen, aber nach dem Operationsbefund sind nur die dem Kniegelenk zugelegenen inneren Abschnitte der Patellarsehne in das Knochengebilde aufgegangen, so daß die Verknöcherung wohl im wesentlichen innerhalb der Faserkapsel des Gelenkes entstanden ist und erst später auch die inneren Abschnitte der Patellarsehne miteinbezogen wurden. Von der Synovialis ist der Prozeß sicherlich nicht ausgegangen, da das Gelenk bei der Operation nicht eröffnet wurde und das Knochengebilde sich relativ leicht unter Mitnahme von Teilen der Patellarsehne herausschälen ließ. Die ersten Röntgenbilder zur Beurteilung der frühen Stadien sind leider durch Kriegseinwirkung verlorengegangen. Jetzt, etwa 6 Jahre nach den ersten Beschwerden gleicht das gesamte Bild allerdings durchaus nicht mehr einer einfachen Verknöcherung der Kniegelenkskapsel und der Patellarsehne, sondern man hat nach dem Röntgenbilde und dem makroskopischen Befunde mehr den Eindruck einer Tumorbildung, eines Osteoms.

Untersucht man aber die histologischen Strukturen, dann bietet das knöcherne Gebilde hochgradige Umbauvorgänge, die nicht als autonomes Tumorwachstum anzusprechen sind, sondern mit ihren ausgedehnten An- und Abbauvorgängen sich nur als reaktive hyperplastische Wachstumsvorgänge erklären lassen. Bei aller Einheitlichkeit des histologischen Gesamtaufbaus bietet sich in den Details ein buntes Bild von verschieden dicht gelagerten lamellären, grobfaserigen und osteoiden Knochenbälkchen, dazwischen Fasermark mit reichlichen Osteoplasten und Osteoklasten und zum Teil auch Fettmark. Dem ganzen fehlt die Uniformität des autonomen gut- oder bösartigen Wachstums. Unter der Einwirkung dieser fortlaufenden Umbauvorgänge ist das Kapsel- und Sehnengewebe vollkommen in diese reaktiven Knochenwucherungen aufgegangen. Diese haben sich so massiv entwickelt, daß am Tibiakopf und am unteren Rande der Patella eine weitgehende Druckusur und Resorption von Knochengewebe zustande gekommen ist.

Vom röntgenologischen und klinischen Standpunkt hat sich unter den zahlreichen Autoren besonders Kienböck mit solchen Gelenkveränderungen befaßt und zahlreiche Fälle eingehend beschrieben. Auf Grund seiner Untersuchungen kommt er zu dem Schluß, daß es sich bei diesen Prozessen, die von den knöchernen oder bindegewebigen Kapselanteilen der Gelenke ausgehen, um „Dysplasie- und Hyperplasie-Neoplasmen“ handelt, die er unter dem Begriff der Gelenkosteomatose zusammenfaßt. Unter diesen Fällen findet

sich eine größere Anzahl mit der früheren Diagnose Arthritis deformans, die er auf Grund seiner an dem sehr großen Material gesammelten Erfahrungen jetzt davon abtrennt und nun zu den Gelenkosteomatosen rechnet. In seiner mit zahlreichen Abbildungen versehenen „Röntgendiagnostik der Knochen und Gelenkkrankheiten" hat er seine Schlußfolgerungen im wesentlichen aus seinen Röntgenbefunden sowie den klinischen Erfahrungen und nicht aus pathologisch-anatomischen Befunden gezogen; es fehlt eine klare histologische Darstellung, wie er zu seinem Geschwulstbegriff für diese Gelenkveränderungen kommt, der auch heute noch allein aus dem histologischen Aufbau zu definieren ist.

Auf Grund unserer histologischen Befunde sind wir zu dem Schluß gekommen, daß es sich bei der tumorösen Knochenbildung in unserem Fall nicht um eine echte autonome Geschwulstbildung handelt, sondern daß dem Ganzen reaktive hyperplastische Wachstumsvorgänge zugrunde liegen.

Wenn Kienböck auch nicht näher auf die histologischen Strukturen seiner Fälle eingeht, so gewinnt man doch den Eindruck, daß er die Befunde in seinen Fällen zwar als Geschwülste bezeichnet, aber doch andererseits wieder Hyperplasien im Rahmen verschiedener Gelenkprozesse dazurechnet, so daß er den Begriff der Geschwulstbildung sehr weit faßt, wenn er diese Dysplasie- und Hyperplasie-Neoplasmen zu den echten Geschwülsten rechnet. Es handelt sich unserer Meinung nach ganz eindeutig nicht um echte Geschwulstbildungen und es wäre zu begrüßen gewesen, wenn er das klar zum Ausdruck gebracht hätte; es lag ihm aber wahrscheinlich mehr an einer röntgenologisch unterbauten Nomenklatur als an einer reinen pathologisch-anatomischen Geschwulstdefinition.

Da das Kapsel- und Sehnengewebe in seinen adventitiellen Keimlagern alle mesenchymalen Potenzen, somit auch die zur Knochenbildung enthält, werden nicht selten kleine Knochenbildungsherde in solchen Geweben gefunden, ohne daß irgendein besonderer Anlaß dafür nachzuweisen ist. Mit der Erörterung dieser Frage kommen wir von der formalen Genese zum Problem der kausalen Genese dieses auch nach unserer Meinung treffend als Kniegelenksosteomatose zu bezeichnenden Befundes.

Der erste Beginn einer Knochenbildung innerhalb von Sehnen- und Kapselgewebe ist wohl kausalgenetisch durch eine Disposition und besondere Konstitution zu erklären, ohne daß dafür immer mit Sicherheit ein äußerer Anlaß vor allem ein einmalig schweres oder häufigere leichte Traumen ätiologisch nachzuweisen sind. Eine größere Anzahl von Autoren (v. Albertini, Hoering, Jacobsthal, Lexer, Sonntag u. a.) weisen in der Ätiologie auf solche traumatischen Einwirkungen hin und es ist wohl kein Zweifel, daß sie neben den konstitutionellen Faktoren als auslösendes Moment von Bedeutung sein können, da besonders das Kniegelenk betroffen ist, das ja nicht selten kleineren und größeren Traumen ausgesetzt ist. In unserem Fall gibt die Frau an, daß sie niemals ein schweres Trauma am Knie erlitten hat, daß sie aber über Jahre hindurch auf den Knien die Fußböden ihres Hauses gereinigt hat. Das wäre durchaus im Sinne häufiger leichter Traumen zu bewerten, besonders als weiteren Wachstumsreiz auf einen einmal entwickelten Knochenherd. Andererseits weist eine an beiden Kniegelenken festgestellte Arthrosis deformans darauf hin, daß neben einem auslösenden Insult eine besondere Disposition zu Knochenumbauprozessen vorhanden war.

Wenn auch nach dem Röntgenbild und dem makroskopischen Befund das exstirpierte Knochengebilde den Eindruck eines gutartigen Tumors, eines Osteoms, macht, so läßt doch das histologische Bild eine solche Deutung nicht zu. Nach dem histologischen Aufbau handelt es sich um reaktive hyperplastische Knochenwucherungen, die sich ohne weiteres unter der Einwirkung der laufenden geringen chronischen Traumen erklären lassen. Für ein autonomes gutartiges oder gar bösartiges Wachstum ergibt sich histologisch kein Anhaltspunkt. Doch ist nach unserer Ansicht der Ausdruck einer Kniegelenksosteomatose für diese reaktiv hyperplastischen tumorartigen Knochenbildungen durchaus angebracht. In unserem Fall ist die Patientin nach Entfernung der tumorartigen Bildung beschwerdefrei geworden und auch bei einer Kontrolluntersuchung nach mehreren Jahren noch beschwerdefrei; die mäßigen arthrotischen Veränderungen verursachen keinerlei funktionelle Störungen.



Zusammenfassung.

Im Rahmen einer Besprechung der Entstehung von Knochengewebe im Sehnen- und Bandapparat der Gelenke wird an Hand von Röntgenbefunden sowie von makro- und mikroskopischen Präparaten näher auf eine tumorartige Knochenbildung im Bandapparat des Kniegelenkes eingegangen.

Es wird die formale und kausale Genese solcher Knochenbefunde erörtert und im Einklang mit Kienböck dieser Prozeß als Kniegelenksosteomatose bezeichnet. Während aber Kienböck diese Veränderungen als gutartige Neoplasmen auffaßt, handelt es sich unserer Ansicht nach auf Grund der histologischen Befunde um tumorförmige reaktive Knochenhyperplasien im Bandapparat, die auf dem Boden einer entsprechenden Disposition und Konstitution durch chronische traumatische Einwirkungen verschiedenen Grades ausgelöst und in Gang gehalten werden.

Eine bei einer Frau im rechten Kniegelenk entstandene sehr massive tumorförmige Osteomatose ließ sich von den kleinsten Anfängen an, innerhalb von 6 Jahren, in ihrem klinischen Verlauf beobachten und am Operationspräparat pathologisch-anatomisch auswerten.

Literatur.

v. Albertini, Spez. Pathol. der Sehnen, Sehnenscheiden, Schleimbeutel. Handb. der spez. pathol. Anatomie **IX,** 1. — **Bähr,** Z. f. Chir. u. Orthop. **8,** ref. Zbl. Chir. 1915. — **Eichengrün, W.,** Bruns' Beitr. **148,** H. 2 (1929). — **Fleischner, F.,** Fortschr. Rö.-Strahlen **31,** 209 (1925). — **Frangenheim,** Med. Klinik **1909,** Nr. 8, S. 278. — **Gruber, W.,** Virchows Arch. **94,** 358 (1883). — **Gruber, Gg.,** Virchows Arch. **260,** 1926. — Ders. u. **Schmidt, W.,** Verhandl. d. dtsch. path. Ges. 1930, S. 181. — **Hellner, H.,** Acta radiol. (Stockholm) **4,** 137 (1925). — Ders., Knochengeschwülste Springer-Verlag 1950, VIII, Bd. 8, S. 220. — **Herzog, Gg.,** Primäre Knochengeschwülste. Hdb. der spez. pathol. Anat. **IX,** 5. — **Hoering, F.,** Münch. med. Wschr. **1908,** Nr. 13, 674. — **Jacobsthal, H.,** Arch. klin. Chir. **88,** 146 (1909). — **Joachimsthal,** Arch. f. klin. Chir. **67** (1902). — **Kienböck, R.,** Röntgendiagnostik der Knochen- und Gelenkkrankheiten, Bd. II, Teil I, Urban & Schwarzenberg 1938. — **Lexer,** Dtsch. Z. Chir. **217** (1929). — **Mussey, R. D., and Henderson, M. S.,** J. Bone Surg. **31-A,** 619—627 (1949). **Pytel, A.,** Arch. klin. Chir. **172,** 718 (1933). — **Saupe, E.,** Fortschr. Rö.-Strahlen **28,** 37 (1921). — **Sonnenschein, A.,** Biologie, Pathologie u. Therapie der Gelenke, dargestellt am Kniegelenk. Basel: Beno Schwabe 1952, XI. — **Sonntag,** Münch. med. Wschr. **1918,** I, 373. — **Tavernier, Guillement** et **Fayssé,** Mém. Acad. Chir. **75,** 267—273 (1949). — **Weidenreich, F.,** Z. Anat. **69,** 558 (1923). — **Wütschke, J.,** Fortschr. Rö.-Strahlen. Bd. 77, H. 3, 1952. — **Zwerg,** Z. Chir. **212,** 362 (1928).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Durham, The Medical School, King's College, Newcastle-upon-Tyne. Direktor: Prof: J. B. Duguid.)

Über Tumoren des Glomus tympanicum.

Von **R. Schade.**

Mit 5 Abbildungen im Text.

Das Glomus caroticum und aorticum sowie das Glomus coccygeum sind Anatomen wie Pathologen als Organe durchaus geläufig, auch die Tumoren dieser Gebilde, insbesondere des Glomus caroticum, sind seit langem bekannt. Es ist das Verdienst Marchands (1891), den ersten Tumor des Glomus caroticum als solchen erkannt und publiziert zu haben.

Um so erstaunlicher ist es, daß im Mittelohr vorkommende Tumoren von sehr ähnlicher Struktur erst 1945 von Rosenwasser zum ersten Male diagnostiziert wurden, trotzdem die anatomischen Grundlagen für die Entwicklung dieser Geschwülste schon lange bekannt, aber offensichtlich wieder in Vergessenheit geraten waren.

Valentin beschrieb 1840 ein Gebilde, das im ersten Teil des Nervus tympanicus gelegen war und von ihm für ein Ganglion gehalten wurde. Er nannte diese Formation Ganglion tympanicum oder Intumescentia gangliosa.



Erst Krause erkannte 1878 die strukturelle Indentität des Glomus tympanicum und Glomus caroticum. Valentins und Krauses Beobachtungen wurden anscheinend vergessen.

Ohne Kenntnis der alten Untersuchungen wurde das Glomus tympanicum 1941 von Guild wieder entdeckt.

Das Glomus tympanicum, auch Glomus jugulare genannt, liegt unterhalb des Bodens des Mittelohres in der Adventitia der bulbären Portion der Vena jugularis oder in nächster Nachbarschaft des Ramus tympanicus des Nervus vagus und Nervus glossopharyngeus. Es erhält seine Blutversorgung von Ästen der Arteria pharyngealis, seine Nervenversorgung durch den Ramus tympanicus des Nervus glossopharyngeus. Seine histologische Struktur ist identisch mit der des Glomus caroticum.

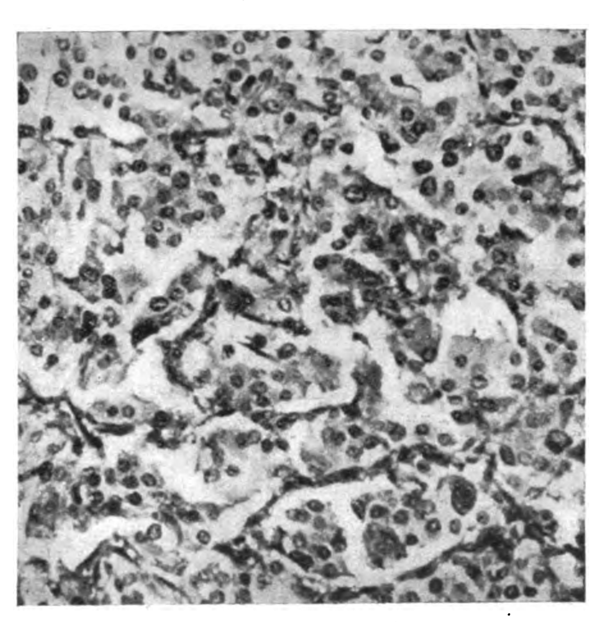


Abb. 1. Tumor des Glomus caroticum. 150 ×.

Die Tumoren des Glomus tympanicum befallen ausschließlich Erwachsene, und zwar Frauen öfter als Männer. Dreiviertel aller beschriebenen Fälle betreffen weibliche Patienten. Die Tumoren füllen oft das Mittelohr aus, perforieren das Trommelfell und zeigen sich als vaskuläre Polypen im äußeren Gehörgang. Sie wachsen außerordentlich langsam. Knochendestruktion wurde in einigen der publizierten Fälle beobachtet. Vom klinischen Standpunkt betrachtet, ist die Krankengeschichte ziemlich typisch. Die Patienten haben lange Zeit Ohrenbeschwerden wie Ohrensausen, ein pulsierendes Gefühl und sich allmählich steigernde Schwerhörigkeit. Ohrenschmerzen und Otorrhöe sind seltene, und falls vorhanden, Spätsymptome. Spontane Blutungen aus dem Gehörgang sind gelegentlich beobachtet worden. Sich über 10 Jahre hinziehende Krankengeschichten sind keine Seltenheit.

Die klinischen Befunde sind verschieden, je nachdem es sich um einen Fall im Früh- oder Spätstadium handelt. Im ersteren Fall kann man unter Umständen einen vaskulären Tumor im Mittelohr durch das Trommelfell rötlich hindurchschimmern sehen, im letzteren kann der Tumor durch das perforierte Trommelfell hervorragen oder sich als Polyp im äußeren Gehörgang präsentieren.

Dem Pathologen eingeschickte Probeexzisionen bieten gewöhnlich makroskopisch keine Charakteristika. Sie ähneln Granulationsgewebe und sind oft an einer Fläche mit Epithel überzogen.

Der mikroskopische Befund zeigt indessen ein typisches Bild. Es ist jedoch besonders darauf hinzuweisen, daß die Glomus tympanicum-Tumoren wie die Tumoren des Glomus caroticum eine gewisse Variation ihrer Struktur aufweisen, was vor allem bezüglich ihrer Vaskularisation gilt.

Die Tumoren zeigen entweder Nester oder Bänder aus typischen Zellen, die in nächster Nachbarschaft der Gefäße gelegen sind. Die Nester bestehen im Durchschnitt aus 3—10 Zellen, die von einem zarten argyrophilen Retikulum umgeben sind. Das Retikulum erstreckt sich nicht in die Zellnester. Die Retikulumfärbung ist für die Diagnose bedeutsam. Die individuellen Zellen sind gewöhnlich polygonal, ihr Protoplasma ist klar, eosinophil und enthält manchmal eosinophile Granula. Wenn die Schnitte einer modifizierten Bodian-

färbung (H a m p e r l) unterzogen werden, zeigt das Zytoplasma ähnliche argyrophile Granula, wie sie in der Karotisdrüse und ihren Tumoren zu finden sind. Die Kerne sind in gut fixiertem Material vesikulär. Mitosen werden fast nie beobachtet. Niemals haben wir eine positive Chromaffinität beobachten können. Das Stroma der Tumoren ist sehr gefäßreich, die Gefäße sind äußerst dünnwandig, bestehen oft nur aus Endothel, das einer feinen Membran aufsitzt. Oft enthalten die Gefäße frische und organisierte Thromben. Hämosiderin als Zeichen alter Blutungen ist gelegentlich zu finden.

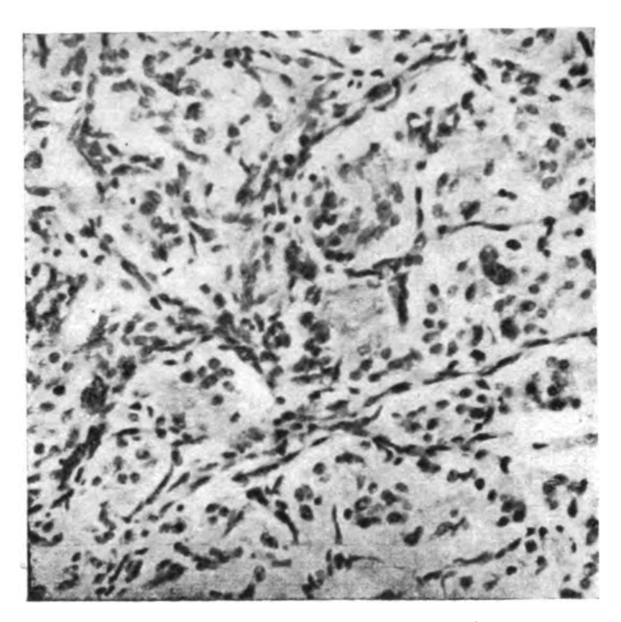


Abb. 2. Tumor des Glomus tympanicum mit dicht gelagerten Nestern der typischen Zellen. 150 ×.

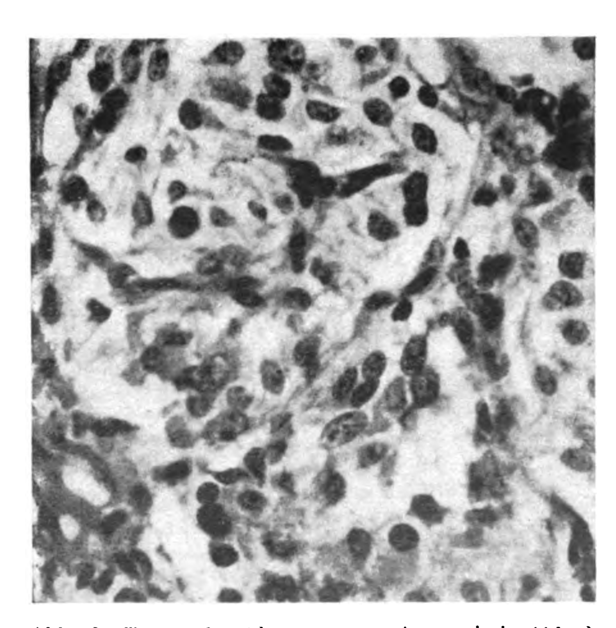


Abb. 3. Tumor des Glomus tympanicum wie in Abb. 2. 360 ×.

Im folgenden sollen sechs Fälle typischer Tumoren des Glomus tympanicum kurz beschrieben werden. Fünf Fälle wurden von dem Otologen, Herrn Dr. Munro Black, Royal Victoria Infirmary, Newcastle-upon-Tyne, behandelt, dem ich an dieser Stelle für das Material und die Krankengeschichten besonders danken möchte. Den sechsten Fall verdanke ich Herrn Dr. Faulds, Pathologist, Carlisle.

Fall 1: 33 Jahre alter Mann, der 1950 die Ohrenklinik aufsuchte wegen seit 8 Monaten bemerkter Schwerhörigkeit und Ohrensausen. Keine Otorrhöe. Klinisch wurde ein vaskulärer, leicht blutender intensiv geröteter Polyp im äußeren Gehörgange festgestellt. Die Probeexzision verursachte eine schwer stillbare Blutung.

Histologisch: Außerordentlich gefäßreicher Tumor des Glomus tympanicum. Eine Seite der Probeexzision ist mit atrophiertem Plattenepithel bedeckt. Zwischen dem Epithel und dem eigentlichen Tumorgewebe befindet sich eine Zone dichten Bindegewebes. Der Tumor besteht aus weiten sinusartigen Gefäßen mit dünnen Wänden. Viele Gefäße enthalten alte Thromben. Die typischen Tumorzellen treten relativ wenig in den Vordergrund. Sie liegen in Bändern oder Nestern zwischen den Gefäßen, bestehen aus 6—12 Zellen, welche nicht scharf voneinander abgrenzbar sind, sondern ein „Zellsynzytium" bilden. Das Protoplasma ist eosinophil, aber nicht granulär. Die Zellkerne sind oval, oft hyper-

chromatisch, ein Befund, der wohl mit der Fixierung zusammenhängt oder durch Quetschung hervorgerufen ist. Keine Mitosen. Die Retikulumfärbung zeigt das charakteristische Retikulumnetzwerk, welches die einzelnen Tumorzellgruppen einfaßt. Der Tumor gibt keine Chromaffinreaktion (Abb. 4 und 5).

Die Behandlung des Patienten bestand in endauraler Mastoidektomie und Exzision des Tumors. Die Mastoidzellen erschienen normal. Bei einer Nachuntersuchung 1952 ist der Patient beschwerdefrei.

Fall 2: 49 Jahre alte Frau. Seit drei Monaten Ohrensausen und ein Pulsationsgefühl im rechten Ohr. Außerdem Klagen über Schwerhörigkeit. Keine Otorrhöe.

Klinisch: Rot gefärbter, aus dem Boden des äußeren Gehörganges hervorragender Polyp. Die operative Entfernung des Polypen verursachte eine starke Blutung.

Histologisch: Dieser Tumor gleicht dem des ersten Falles außerordentlich. Er ist von atrophischem verhornenden Plattenepithel bedeckt, an welches das typische Tumorgewebe angrenzt. Die sinusartigen Gefäße sind mit alten Thrombosen erfüllt. Die typischen Tumorzellen bilden deutlich hervorspringende Zellnester und Bänder, in denen die einzelnen Zellen gut voneinander abgrenzbar sind. Die Zellkerne sind oval, wiederum oft hyperchromatisch, das Protoplasma zeigt eine gewisse granuläre Beschaffenheit und ist eosinophil. Keine Mitosen. Typisches Retikulumnetzwerk, negative Chromaffinreaktion.

Bei einer Nachuntersuchung im Januar 1952 war der Tumor erneut im Boden des Gehörganges gewachsen, im April 1952 wurden weitere Tumormassen entfernt, die histologisch das gleiche Bild boten.

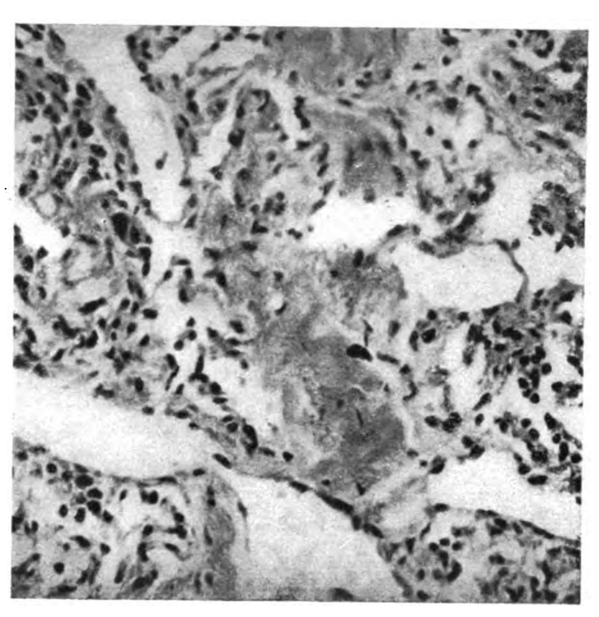


Abb. 4. Tumor des Glomus tympanicum mit weiten sinusartigen Gefäßen. 150 ×.

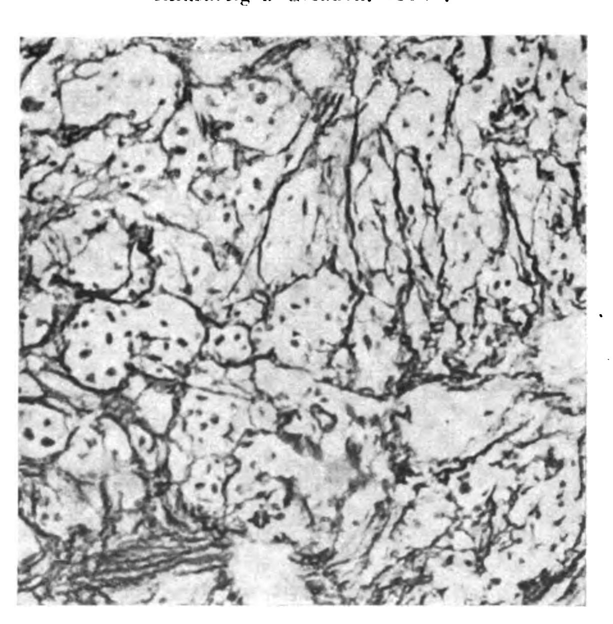


Abb. 5. Tumor des Glomus tympanicum. Typisches Retikulumnetzwerk. 150 ×.

Fall 3: 46 Jahre alte Frau. 1946 wegen Schwerhörigkeit und Ohrensausen im linken Ohr Ohrenklinik aufgesucht. Angeblich haben die Ohrenbeschwerden schon lange bestanden und vor 17 und 2 Jahren sollen bereits Operationen am Ohr durchgeführt worden sein. Bei der Operation vor 2 Jahren sei eine sehr schwere Blutung eingetreten. (Die Operationen

im Jahre 1929 und 1944 wurden außerhalb von Newcastle vorgenommen, ich habe leider keine Einzelheiten über die klinischen und pathologischen Befunde in Erfahrung bringen können). Klinischer Befund 1946: Status nach linksseitiger Mastoidektomie kompliziert durch das Wachstum eines großen, roten Polypen. Die Exzision des Tumors verursachte eine lebensbedrohende Blutung. Der damalige histologische Befund lautete Hämangioma. Eine jetzt vorgenommene Kontrolle ergibt, daß es sich ebenfalls um einen Glomus tympanicum-Tumor handelt.

Histologisch: Der Tumor zeigt eine Struktur, die in manchem von der der beiden ersten Fälle abweicht. Wiederum ist der Tumor von atrophischem Plattenepithel bedeckt, an welches das eigentliche Tumorgewebe direkt angrenzt. Das letztere ist von starken Bindegewebssepten durchzogen. Die typischen Tumorzellen zeigen eine alveoläre Anordnung und sind außerordentlich prominent. Die einzelnen Tumorzellnester sind von mehr oder weniger dünnwandigen, aber nicht sinusartigen Gefäßen umgeben. Keine Thrombosen. Die Zellnester bestehen aus 9—13 Zellen, die sich voneinander abgrenzen lassen. Zellkerne rund bis oval, Protoplasma eosinophil, manchmal vakuolär (Abb. 2 und 3). Die Retikulumfärbung zeigt wiederum das charakteristische Netzwerk. Negative Chromaffinreaktion.

Die Patientin starb ein Jahr nach der letzten Operation an den Folgen einer Hirnblutung. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Fall 4: 69 Jahre alte Frau. Im Juni 1939 in ohrenklinischer Behandlung wegen Blutungen aus dem linken Ohr. Diese Blutungen sollen bereits seit drei Jahren bestanden haben, in den letzten fünf Monaten jedoch besonders häufig aufgetreten sein. Klinisch wurde im linken Ohr ein Polyp festgestellt, außerdem eine übelriechende Otorrhöe. Exzision des Polypen, danach Besserung, Verschwinden der Otorrhöe. Bis 1943 keine Beschwerden. 1943 Neuralgien im Kopf besonders links. Klinisch wird im linken Ohr ein sehr großer Polyp festgestellt. Wiederum Exzision des Tumors soweit wie möglich. Histologisch: Angioendothelioma. 1948 ein weiteres Rezidiv. Der Tumor ragte aus der Ohrmuschel hervor. Bei der Exzision eine gefährliche Blutung. Anfang 1949 entwickelte sich eine Fazialisparese, die aller Behandlung trotzt. Im Mai 1949 linksseitige radikale Mastoidektomie. Dabei erweisen sich die Mastoidzellen von Tumor erfüllt, der Stiel des Polypen befindet sich am Boden des Mittelohres. Bei der Operation Blutverlust von einem Liter.

Histologische Diagnose: Hämangioma. Nachuntersuchung 1952: Totale Fazialisparese, im Mittelohr ein erneut gewachsener, intensiv roter Tumorknoten. Röntgenologisch keine Veränderungen der Knochenstrukturen.

Nach Kenntnis der Veröffentlichungen von Rosenwasser ist an diesem auch an dem früher entfernten Material histologisch die Diagnose eines typischen Glomus tympanicum-Tumor zu stellen.

Das histologische Bild dieses Tumors ist identisch mit jenem von Fall 3. Unter dem verdünnten Plattenepithel liegt eine breite Zone von Bindegewebe mit chronisch entzündlichen Infiltraten, an welche das eigentliche Tumorgewebe angrenzt. Die Alveolen, welche von den Tumorzellen gebildet werden, sind außerordentlich gut geformt, sie werden von dünnwandigen Kapillaren umgrenzt. Das histologische Bild ist sehr ähnlich mit dem eines Tumors des Glomus caroticum (Abb. 1). Die Tumorzellen und das Retikulumnetzwerk verhalten sich wie in Fall 3.

Fall 5: 69 Jahre alte Frau. Seit 1922 Ohrenbeschwerden. Zu dieser Zeit Blutungen aus dem rechten Ohr, außerdem schwerhörig. Man glaubte die Ursache für die Beschwerden in einem Polypen gefunden zu haben. Der Polyp wurde exzidiert, rezidivierte aber und mußte in regelmäßigen Intervallen kautherisiert werden. 1927 rechtsseitige Mastoidektomie, der Fazialisparese folgte. 1932 Auftreten von „Granulationen". Ausräumung derselben und Nachbehandlung mit Radium. 1949 wiederum ein polypoider Tumor.

Die histologische Untersuchung des exzidierten Gebildes zeigte das Bild eines Glomus tympanicum-Tumors. Es bestanden im histologischen Bild jedoch große Unterschiede, verglichen mit den Tumoren der ersten vier Fälle. Die typischen Tumorzellen waren nur in kleinen Nestern vorhanden, die Zahl der Nester war sehr gering. Der größte Teil des untersuchten Materials bestand aus Granulationsgewebe. Bei einer Nachuntersuchung 1952 konnte wiederum das Wachstum des Tumors festgestellt werden.

Fall 6: 46 Jahre alter Mann. 1937 unbestimmte Beschwerden im linken Ohr. Seit 1939 Schwerhörigkeit und Ohrensausen. 1943 Tumor an der linken Seite des Halses bemerkt. Dieser Tumor befand sich an der Teilungsstelle der Arteria carotis communis. Der exzidierte Tumor erwies sich histologisch als ein Glomus caroticum-Tumor. 1949 Exzision eines vaskulären Polypen in der Paukenhöhle des linken Ohres.

Die histologische Untersuchung ergibt einen ähnlichen Tumor wie in Fall 5. Ein großer Teil des exzidierten Materials besteht aus Granulationsgewebe, nur vereinzelte Partien erlauben die Diagnose eines Glomus tympanicum-Tumor. 1952 Nachuntersuchung und Feststellung eines erneut gewachsenen Tumors in der Paukenhöhle.

Dieser Fall ist besonders bemerkenswert, da es sich hier um ein gleichzeitiges Auftreten von gleichartigen Tumoren im Glomus caroticum und Glomus tympangicum handelt.

Zusammenfassung.

Sechs weitere Fälle von Glomus tympanicum-Tumoren werden mitgeteilt. Die klinischen Erscheinungsformen und pathologischen Befunde bestätigen die Berichte der bereits publizierten Fälle.

Zwei der Fälle betrafen Männer, vier dagegen Frauen. Das Alter der Patienten schwankte zwischen 33—69 Jahren.

Die Tumoren wachsen außerordentlich langsam und besitzen eine ausgesprochene Neigung zu Rezidiven. Sie sind lokaldestruktiv, scheinen aber nicht bösartig zu werden oder zu metastasieren.

Die für die histologische Diagnose wichtigen Punkte werden dargestellt sowie die Histiogenese der Tumoren erörtert.

Es wird vorgeschlagen, die meist polypös wachsenden Geschwülste als Tumoren des Glomus tympanicum zu bezeichnen.

Literatur.

Lattes, R., Waltner, J. G., Cancer **2,** Nr. 3 (1949). — **Berg, N.,** Acta Pathologica Scand. **27,** Fasc. 2 (1950). — **Lundgren, N.,** Acta Otolaryng. **37,** Fasc. 4 (1949). — **Rosenwasser,** Arch. Otolaryng. **41,** 64 (1945). — **Guild,** Anat. Record (Suppl. 2) **79,** 28 (1941). — **Krause,** Zbl. med. Wiss. **16,** 736 (1878). — **Le Compte,** Arch. Path. **44,** 78 (1947). — **Le Compte,** Amer. J. Path. **24,** 305 (1948).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig.
Direktor: Prof. Dr. H. Bredt.)

Weitere Untersuchungen zur Frage der Syntropie von interstitieller Pneumonie und Zytomegalie.

Von **G. Seifert.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

Das gemeinsame Vorkommen zweier ätiologisch zunächst getrennter Krankheitsbilder kann für die Forschung sowohl eine Fundgrube wie auch eine Fallgrube bedeuten. Am Beispiel der interstitiellen Pneumonie (i. P.) und Zytomegalie läßt sich eindrucksvoll zeigen, welche janusköpfige Rolle die Lues als pathogenetisches Bindeglied bei der Syntropie dieser beiden Kinderkrankheiten gespielt hat.

Wir hatten vor kurzem Gelegenheit, bei einem 3 Monate alten Säugling die Kombination einer i. P. mit Zytomegalie und Erythroblastose beobachten zu können, worüber an anderer Stelle gemeinsam mit Dittrich ein ausführlicher klinischer und pathologisch-anatomischer Bericht gegeben wurde. Dieser Fall veranlaßte uns, weitere Untersuchungen im Hinblick auf die Frage anzustellen, ob diese Syntropie von i. P. und Zytomegalie als Zufallsbefund aufzufassen war oder ob sich vielleicht von hier aus neue Gesichtspunkte für

die Ätiologie insbesonders der i. P. eröffneten. Das Ergebnis unserer bisherigen systematischen Untersuchung der kindlichen Speicheldrüsen im Hinblick auf obige Fragestellung erscheint uns so bemerkenswert, daß wir uns für berechtigt halten, bereits jetzt darüber zu berichten, einmal, weil jeder Beitrag zu der augenblicklichen Diskussion um die Ätiologie der i. P. von Wichtigkeit erscheint, zum anderen, um durch unsere Mitteilung gleichartige Befunderhebungen auch anderen Orts anzuregen und deren Gültigkeit nachzuprüfen.

Eigene Befunde.

Zur Untersuchung gelangten bisher 48 Speicheldrüsen (Parotis, Glandula submandibularis und sublingualis) von Frühgeburten und Säuglingen bis zum 12. Lebensmonat mit mannigfachen Grundleiden (i. P., Dyspepsien, Bronchopneumonien, Fruchtwasseraspiration, Erythroblastose, geburtstraumatische Hirnschädigung u. a.). Die Speicheldrüsen wurden in der üblichen Weise behandelt (Formalinfixation, Paraffineinbettung, Färbung nach H.E., van Gieson, Giemsa, Goldner u. a.). Daneben wurden in sämtlichen Fällen die Lungen histologisch in der gleichen Weise untersucht. Bei diesen ohne besondere Auswahl aus dem laufenden Sektionsgut entnommenen Speicheldrüsen fand sich in fünf Fällen (= 10% des Untersuchungsmaterials) eine typische Zytomegalie. Diese fünf Zytomegaliefälle wiesen nun sämtlich überraschenderweise eine i. P. auf. Zunächst sollen in aller Kürze von diesen fünf Beobachtungen die wichtigsten klinischen Daten[1]) und pathologisch-anatomischen Befunde mitgeteilt werden.

Fall 1 (Sekt.-Nr. 1861/52): 2½ Monate alte männliche Frühgeburt (Geburtsgewicht 2100 g: etwa mens VII); seit den ersten Lebenstagen starker Ikterus (Bilirubinblutspiegel 3,4 mg%), jedoch kein Hinweis auf Fetose (Mutter: Blutgruppe A rh, Kind: Blutgruppe B rh). Geringer Milztumor sowie leichte Anämie; später typische Zeichen einer i. P.

Klinische Diagnose: Frühgeburt, Ikterus neonatorum prolongatus mit Leberzirrhose (?), i. P.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Frühgeburt. Zytomegalie (Glandula submandibularis). Interstitielle Pneumonie. Subakute fortschreitende Hepatitis. Allgemeine Anämie. Harnsäurekonkremente in beiden Nierenbecken. Katarrhalisch-eitrige Bronchitis.

Fall 2 (Sekt.-Nr. 432/53)[2]): 9 Wochen alter Säugling (keine Frühgeburt); in den ersten Lebenstagen Zeichen eines Meconiumileus und starker Meteorismus, später wiederholt Obstipationen. Klinisch Leber- und Milztumor unklarer Genese sowie Vergrößerung der Schilddrüse. Ante finem pneumonische Zeichen.

Klinische Diagnose: Verdacht auf Pankreasfibrose mit Leber- und Miztumor. Megacolon. Bronchopneumonie.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Zytomegalie (Parotis). Interstitielle Pneumonie. Allgemeine Anämie. Schleimige Tracheobronchitis. Reaktive Erythroblastose mit Hyperplasie von Leber und Milz sowie multiplen Blutbildungsherden in Leber, Milz, Lymphknoten und Speicheldrüsen. Beginnende hypertrophische Leberzirrhose. Erweiterung des Colons. Terminale Speiseaspiration. Vereinzelte alveoläre Lungenblutungen. Geringe Struma.

Fall 3 (Sekt.-Nr. 464/53): 3 Monate alte männliche Zwillingsfrühgeburt (Geburtsgewicht 1300 g, Länge 40 cm, etwa mens VII-VIII); im Anfang Sonderernährung wegen Lebensschwäche: bis zum 14. Lebenstag stärkerer Ikterus, dann leidliches Gedeihen mit Gewichtsanstieg bis auf 1790 g; ab 7. Lebenswoche Ansteigen der Atemfrequenz, zunehmende Anämie sowie Zyanose; Therapie mit Sauerstoffbeatmung, Kobaltamin sowie ACTH; terminal Rasselgeräusch über beiden Lungen.

Klinische Diagnose: Frühgeburt, Lebensschwäche, mischinfizierte interstitielle Pneumonie.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Frühgeburt. Zytomegalie (Glandula submandibularis). Interstitielle Pneumonie. Schleimige Tracheobronchitis. Terminale Speiseaspiration. Ödem der Leber. Nephrose. Allgemeine Dystrophie.

Fall 4 (Sekt.-Nr. 833/53): 3 Monate alte männliche Frühgeburt (Geburtsgewicht 1900 g, Länge 45 cm, etwa mens VIII-IX); nach anfänglichem guten Gedeihen in der 10. Lebenswoche Ansteigen der Atemzahl sowie Symptome einer i. P.

Klinische Diagnose: Frühgeburt, interstitielle Pneumonie.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Frühgeburt. Zytomegalie (Glandula sublingualis). Interstitielle Pneumonie. Allgemeine Anämie.

Fall 5 (Sekt.-Nr. 865/53): 3 Monate alte weibliche Frühgeburt (Geburtsgewicht 1900 g), anfangs mäßiges, später gutes Gedeihen, am Ende des 2. Lebensmonates Ansteigen der Atemzahl sowie Zeichen einer i. P.

---

1) Die freundliche Überlassung der klinischen Daten verdanken wir Herrn Prof. A. Peiper, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Leipzig.

2) Ausführliche Befundmitteilung zusammen mit Dittrich in Z. Kinderheilk. **73**, 639 (1953).

Klinische Diagnose: Frühgeburt, interstitielle Pneumonie.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Frühgeburt. Zytomegalie (Parotis, Glandula submandibularis). Herdförmige interstitielle Pneumonie. Eitrige Bronchitis, Peribronchitis und Bronchiolitis sowie eitrig-abszedierende Bronchopneumonie. Frischere und ältere Begleitpleuritis der rechten Lunge. Chronische Splenitis. Allgemeine Anämie.

Es ist nicht das Ziel dieser Arbeit, eine eingehende morphologische Darstellung der Organveränderungen bei der Zytomegalie zu geben, eines Krankheitsbildes, das zuerst 1881 von Ribbert unter dem Namen „protozoenähnliche Zellen" beschrieben und später in der angelsächsischen Literatur „Einschlußkörperchenkrankheit" (cytomegalic inclusion disease) und Speicheldrüsenviruserkrankung genannt wurde, sonden es sei hierbei auf die jüngsten zusammenfassenden Veröffentlichungen von Wyatt, Burmester und Linzenmeier verwiesen. Es handelte sich in unseren Fällen um die charakteristischen nukleären azidophilen Einschlußkörper (EK.), die wir in den Zellkernen der Speicheldrüsengangsepithelien (Parotis, Glandula submandibularis oder Glandula sublingualis; s. Abb. 1 und 2) und einmal angedeutet auch im Bereich der Lunge in den Zellkernen vereinzelter Alveolarepithelien fanden (s. Abb. 3). Auch bezüglich der i. P. sei betont, daß in unseren Fällen die von zahlreichen Autoren (Ammich, Asteroth, Gloggengießer, Feyrter, Roulet Hamperl u. a.) beschriebene typische plasmazelluläre i. P. vorlag, so daß wir auch hier auf eine eingehende Schilderung der Lungenbefunde verzichten können (s. auch Dittrich und Seifert).

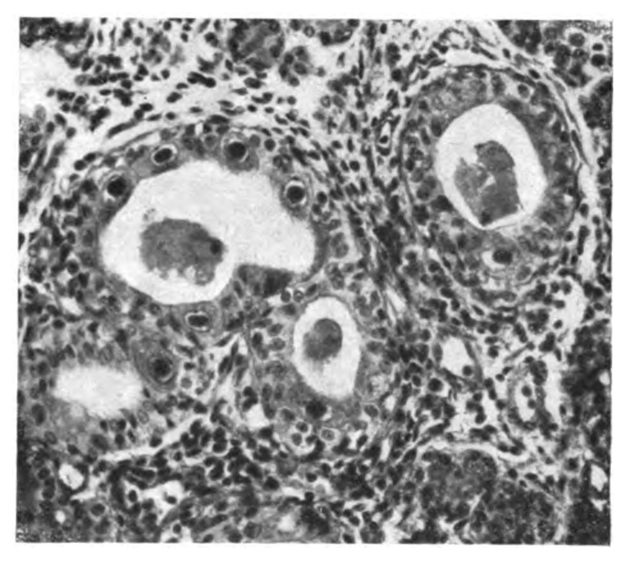


Abb. 1. Parotis (Sekt.-Nr. 432/53). Ausführungsgänge mit zahlreichen zytomegalen Einschlußkörpern sowie Speichelsekret im Lumen. Im Interstitium multiple Zellinfiltrate. Fixierung: Formalin. Färbung: HE. Vergr. 70fach.

Besprechung der Befunde.

Bei der epikritischen Betrachtung unserer Beobachtungen ergaben sich zwei Fragen besonders im Hinblick darauf, ob das Zusammentreffen dieser beiden Krankheiten eine ätiologische Bedeutung für die i. P. besitzt: a) Finden sich im Schrifttum analoge Befundmitteilungen? b) Welche Lungenveränderungen oder Lungenerkrankungen außer der i. P. wurden bei Zytomegalie beschrieben?

Zu a) Smith und Vellios machen folgende Angaben (S. 879): „Interstitial or chronic pneumonia has been reported frequently and appears to be one of the commonest manifestation of the disease in infant beyond the neonatal period." Sie berichten über 20 eigene Zytomegaliefälle, von denen 10 gleichzeitig eine i. P. aufwiesen und 7 an der i. P. gestorben seien sowie über 69 Fälle des Schrifttums, von denen ebenfalls 5 mit i. P. kombiniert waren. Wyatt beschreibt 6 eigene Fälle von Zytomegalie und gibt dabei fünfmal gleichzeitig eine i. P. an. Es muß allerdings einschränkend dazu gesagt werden, daß die i. P. dieser Autoren nicht unmittelbar identisch ist mit der typischen plasmazellulären i. P., um die es sich in unseren Fällen gehandelt hat. In manchen der zitierten Fälle scheint eine interstitielle Virusbronchopneumonie (virus pneumonia nach Goudpasture) nach Keuchhusten usw. vorzuliegen, in anderen eine sogenannte primäre Viruspneumonie (viral pneumonitis nach Adams). Einige Fälle lassen sich nicht sicher einordnen, da genaue histologische Befunderhebungen zum Teil fehlen. Auch von den früheren Beschreibern der Zytomegalie ist zwar

zuweilen in der Diagnose eine „Pneumonie“ erwähnt worden, jedoch ohne nähere Klassifizierung, so daß auch diese Fälle für unsere Fragestellung nicht mehr zu verwerten sind. Insgesamt ist uns aus dem gesamten Schrifttum kein Fall einer typischen plasmazellulären i. P. bekanntgeworden, der mit einer Zytomegalie kombiniert war. Lediglich Vaněk und Jirovec erwähnen bei ihrem Bericht über die plasmazelluläre i. P. zwei Fälle. die durch eine katarrhalische Bronchopneumonie kompliziert waren und azidophile „intranukleäre Inklusionen in vergrößerten Alveolarepithelien“ aufgewiesen hatten, ohne daß jedoch daraus mit Sicherheit das Vorliegen einer Zytomegalie nachträglich erschlossen werden könnte. Es scheint also bei unseren Beobachtungen vorerst ein Unikum vorzuliegen, das weiterer Kontrolluntersuchungen bedarf.

Zu b) Von zahlreichen Autoren wurde bei Zytomegalie das Vorkommen von zytomegalen EK. auch in der Lunge beobachtet, allerdings ohne das Bild einer i. P. Andererseits liegen auch Veröffentlichungen vor, in denen ohne gleichzeitig bestehende Zytomegalie der Speicheldrüsen (bzw. ohne daß eine Aussage darüber gemacht wurde) in der Lunge der Zytomegalie ähnliche EK. beschrieben worden sind. So fand Feyrter unter 225 untersuchten Lungen bei Keuchhusten in einem Falle EK. in den Alveolarepithelien bei typischer peribronchialer Herdpneumonie und führte dies auf die Anwesenheit eines ungewöhnlichen Virus zurück. Reimann wies auf EK. bei interstitieller Viruspneumonie des Erwachsenen hin. Mc Millan beschrieb eine seltene und eigenartige EK.-Pneumonie bei einer 60jährigen Japanerin, wo sich in der Alveolarwand protozoenähnliche Zellen von 25 μ Durchmesser mit azidophilen nukleären EK. fanden, jedoch keine EK. in anderen Organen oder der Parotis. Eine weitere Beobachtung von Zytomegalie in der Lunge eines Erwachsenen stammt von Glahn und Pappenheimer. Kürzlich schilderte Vaněk eine durch Pneumozystis verursachte parasitären Pneumonie bei einer 60jährigen Frau mit gleichzeitigem Vorkommen von Zytomegalie in den Kernen der alveolären Makrophagen. In allen diesen Fällen lagen die EK. im Zellkern, wie es für die Zytomegalie als charakteristisch gilt. Dagegen ist die EK.-Bildung im Zellplasma so ubiquitär, daß derartige Beobachtungen im Bereich der Mundhöhle und Atemwege (de Berardini, Masugi und Minami, Schwenkenbecher) im Rahmen unserer Erörterungen außer acht gelassen werden dürfen. Ebenso ist es nicht das Ziel dieser Arbeit, auf das Problem der durch eine Vielzahl von Faktoren hervorgerufenen EK.-Bildungen (Zollinger, Altmann, Seifert u. a.) und deren Pathogenese einzugehen.

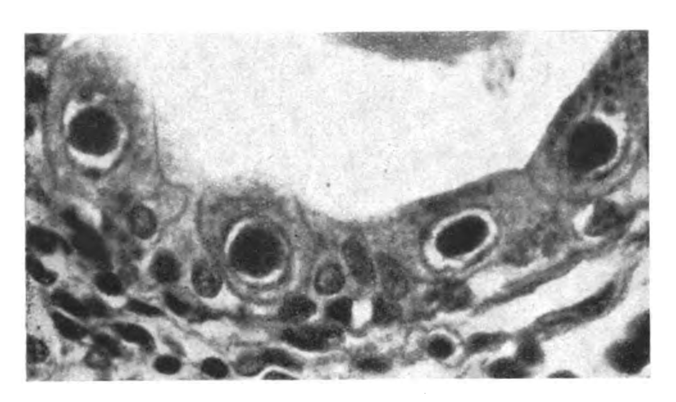


Abb. 2. Wie Abb. 1. Einschlußkörper mit hellem Hof und Margination des Chromatins. Granulierung des Plasmas am lumenwärtigen Zellpol. Vergr. 470fach.

Unsere literarische Studie hat somit zwar manche seltenen und noch unklaren, morphologisch an die Zytomegalie erinnernden Lungenveränderungen registrieren können, jedoch keine sicheren, unseren Fällen analoge Befunde des gemeinsamen Vorkommens von plasmazellulärer i. P. und Zytomegalie. Welche Bedeutung besitzt nun unsere Beobachtung für die Frage der Ätiologie der i. P.? Es herrscht zwar darüber relative Einigkeit, daß es sich bei der i. P. um eine Infektionskrankheit auf dem Boden eines besonderen Terrains handelt. nämlich der relativen Anpassungsschwäche und geringen Abwehrkraft von Frühgeburten oder in ihrer Reaktionslage gleichwertigen älteren Kindern, jedoch gehen über die Art des erregenden Agens die Meinungen sehr auseinander. Giese vertritt die Theorie der Pilzinfektion und rechnet die i. P. als Hefepneumonie zu den Blastomykosen. Vaněk und

Jirovec und neuerdings auch Pliess glauben, daß Pneumocystis Carinii als Erreger der i. P. zu betrachten ist, was jedoch von anderen Autoren (Hamperl, Herzberg) zurückhaltend und mit Reserve hinsichtlich der Pathogenität beurteilt wird. Von zahlreichen anderen Untersuchern (Weisse, Bieling, Boemke und Piroth) wird die Virusätiologie der i. P. vertreten, ohne daß allerdings bisher ein sicherer Beweis dafür erbracht werden konnte.

Auch für unsere Beobachtungen kann die Pathogenität der Zytomegalie für die i. P. noch nicht behauptet werden, und erst weitere Untersuchungen an einem größeren Material könnten darüber Aufschluß geben, ob dieser Syntropie eine Gesetzmäßigkeit zukommt.

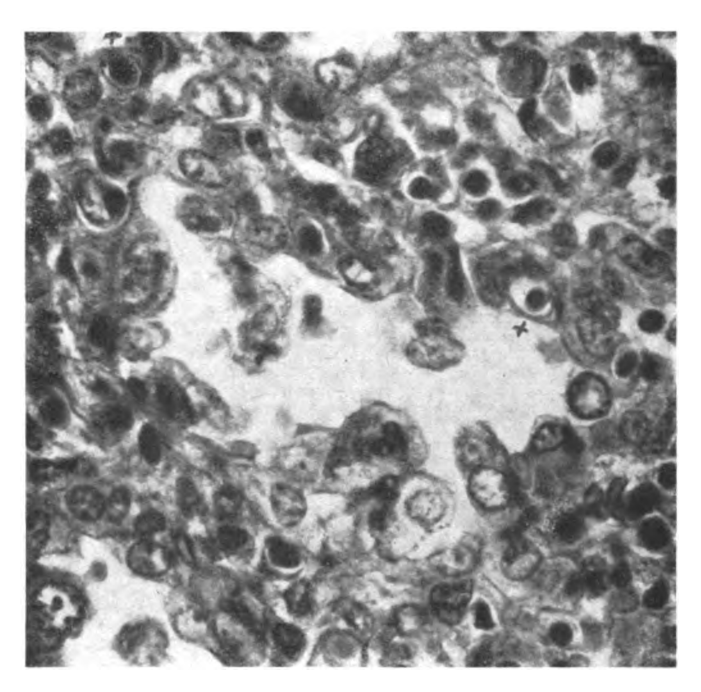


Abb. 3. Lunge (Sekt.-Nr. 432/53). Interstitielle Pneumonie; starke alveolarzellige Reaktion mit einzelnen nukleären Einschlußkörpern bei +. Vergr. 470fach.

Für die Zytomegalie im Tierreich, insbesondere bei Meerschweinchen, ist durch Übertragungsversuche über 7 Generationen die Virusnatur sichergestellt, während beim Menschen der letzte Beweis dafür — nämlich die Erzeugung der Krankheit beim Tier durch Überimpfung menschlichen Materials — bisher trotz vieler experimenteller Bemühungen noch nicht erbracht werden konnte. Auch die Angabe von Kuttner und Wang, durch intratracheale Verimpfung speicheldrüsenvirushaltigen Materials bei Meerschweinchen eine i. P. hervorgerufen zu haben, ist mit großer Kritik und Vorsicht zu verwerten. Es gibt letztlich bisher keine gesicherten Tatsachen, sondern nur indirekte Analogieschlüsse für die Virusätiologie der i. P. Es ist auch nicht unsere Absicht, die bestehenden zahlreichen Theorien um eine weitere zu vermehren, sondern es soll lediglich abschließend versucht werden, einige Schlußfolgerungen für die zukünftige Forschung aus unseren Befunden zu ziehen.

Die Syntropie der i. P. und Zytomegalie muß an einem großen Untersuchungsmaterial nachkontrolliert und bewiesen werden. Weitere Untersuchungen müssen ergeben, ob die Zytomegalie als Basiskrankheit die Reaktionslage der Frühgeburten und Säuglinge soweit verändern kann, daß jetzt eine Vielzahl von zusätzlichen Faktoren (u. a. Pneumocystis Carinii) eine i. P. zu gestalten vermögen oder ob die Erreger der Zytomegalie zugleich die unmittelbare Ursache der i. P. sind. Diese letztere Annahme würde wiederum sehr für die

Virusätiologie der i. P. sprechen. Darüber hinaus erscheint gerade in dieser Frage eine noch engere Zusammenarbeit zwischen Kliniken, Bakteriologen und pathologischen Anatomen notwendig. Insbesondere möchten wir vorschlagen, bei Kindern mit i. P. statt der bisher negativ verlaufenen Methode der Mundschleimhautabstriche (Burmester) eine Absaugung des Speicheldrüsensekretes aus dem Parotisausführungsgang zu versuchen, weil dort noch am ehesten typische zytomegale EK. zu erwarten sind.

Zusammenfassung.

Ausgehend von einem Sektionsfall, in dem sich bei einem 3 Monate alten Säugling eine auffällige Syntropie von Zytomegalie mit plasmazellulärer i. P. und reaktiver Erythroblastose ergab, wurde an Hand des laufenden Sektionsmaterials der Frage nachgegangen, ob dem Zusammentreffen von Zytomegalie und i. P. eine allgemeine Gesetzmäßigkeit zukommt und sich von hier aus neue Gesichtspunkte für die Ätiologie der i. P. ergeben. Dabei fanden sich bei der bisherigen Untersuchung von 48 kindlichen Speicheldrüsen 5 Fälle von Zytomegalie, die sämtlich mit i. P. kombiniert waren. Dieses überraschende Ergebnis unserer Untersuchungen erschien uns so bemerkenswert, daß wir uns für berechtigt halten, bereits jetzt darüber zu berichten, um gleiche Befunderhebungen an anderen Stellen anzuregen und deren Gültigkeit nachzuprüfen. Zur Frage der Pathogenität der Zytomegalie für die i. P. wird an Hand des Schrifttums kritisch Stellung genommen.

Nachtrag bei der Korrektur: Inzwischen wurden über 200 kindliche Speicheldrüsen untersucht. Dabei fand sich in 25 Fällen (etwa 10 %) eine Zytomegalie. Von diesen 25 Zytomegaliefällen wiederum waren 23 (etwa 90 %) mit i. P. kombiniert. Damit dürfte die Syntropie von Zytomegalie und i. P. außerhalb des statistischen Zufalles liegen.

Literatur.

Adams, J. M., J. Amer. med. Ass. **116**, 925 (1941). — **Altmann, H. W.**, Z. Krebsforschg **58**, 632 (1952). — **Ammich, O.**, Virchows Arch. **302**, 539 (1938). — **Asteroth, H.**, Frankf. Z. Path. **60**, 364 (1949). — **de Berardini, C.**, Arch. Path. **45**, 360 (1948). — **Bieling, R.**, zit. nach K. Weisse. — **Boemke, F.**, u. **Piroth, M.**, Frankf. Z. Path. **63**, 592 (1952). — **Burmester, F.**, Virchows Arch. **317**, 165 (1949). — **Dittrich, J. K.**, u. **Seifert, G.**, Z. Kinderheilk. **73**, 639 (1953). — **Feyrter, F.**, Frankf. Z. Path. **35**, 213 (1927). — Ders., Zbl. inn. Med. **62**, (1941). — **Giese, W.**, Mschr. Kinderheilk. **101**, 147 (1935). — **v. Glahn, W. C.**, and **Pappenheimer, A. M.**, Amer. J. Path. **1**, 445 (1925). — **Gloggengießer, W.**, Frankf. Z. Path. **62**, 213 (1951). — **Goodpasture, E. W.**, zit. nach J. P. Wyatt. — **Hamperl, H.**, Klin. Wschr. **30**, 820 (1952). — **Herzberg, H.**, **Herzberg-Kremer, H.**, u. **May, G.**, Klin. Wschr. **30**, 822 (1952). — **Kuttner, A. G.**, u. **Wang, Sh.**, J. exper. Med. **60**, 773 (1934). — **Linzenmeier, G.**, Z. Kinderheilk. **71**, 162 (1952). — **Masugi, M.**, u. **Minami, G.**, Beitr. path. Anat. **101**, 483 (1938). — **Mc Millan, G. C.**, Amer. J. Path. **23**, 995 (1947). — **Pliess, G.**, Frankf. Z. Path. **64**, 185 (1953). — **Reimann, H. A.**, Medicina **26**, 167 (1947). — **Ribbert, H.**, Zbl. Path. **15**, 945 (1904). — **Roulet, F.**, Schweiz. med. Wschr. **43**, 1313 (1941). — **Schwenkenbecher-Heimendahl, G.**, Klin. Wschr. **29**, 373 (1951). — **Seifert, G.**, Zbl. Path. **88**, 203 (1952). — **Smith, M. G.**, u. **Vellios, F.**, Arch. Path. **50**, 862 (1950). — **Vaněk, J.**, u. **Jirovec, O.**, Zbl. Bakter. I, Orig. **158**, 120 (1952). — **Vaněk, J.**, Zbl. Path. **90**, 424 (1953). — **Weisse, K.**, Erg. inn. Med., Neue Folge **2**, 610 (1951). — **Wyatt, J. P.**, **Saxton, J.**, **Lee, R. S.**, and **Pinkerton, R.**, J. Pediat. **36**, 271 (1950). — **Zollinger, H. U.**, Schweiz. Z. Path. Bakt. **14**, 446 (1951).

(Aus dem Pathologischen Institut der Krankenanstalten in Bethel bei Bielefeld.
Leiter: Dr. med. habil. E. Roesner.)

Über die Größenverteilung von Leberzellkernen.
(Vorläufige Mitteilung.)

Von **H. P. Wachter.**

Mit 2 Abbildungen im Text.

In der letzten Zeit war uns mehrfach die Aufgabe gestellt worden, die Wirksamkeit verschiedener Präparate auf experimentelle Leberschäden bei Tieren zu beurteilen. Die Befunde mit den üblichen histologischen Untersuchungsmethoden (HE.-, van Gieson-,

Sudan III-, Best-, Mitochondrien-Färbung) waren dabei in einigen Fällen so ähnlich, daß möglichst objektive Merkmale herangezogen werden mußten, die vergleichbare Zahlenwerte ergaben. Neben der planimetrischen Flächenmessung von etwa vorhandenen Nekrosen schien uns hierfür die Bestimmung der mittleren Kerndurchmesser und die Darstellung in Größenverteilungskurven besonders geeignet.

Die mittleren Kerndurchmesser wurden als arithmetisches Mittel aus größtem und kleinstem Durchmesser bestimmt. Wir maßen mit einem Schraubenokular-Mikrometer und konnten damit den Meßfehler im günstigsten Falle schätzungsweise auf $\pm$ 0,1 μ halten. Für orientierende Untersuchungen kann der Fehler nach unseren Erfahrungen durchaus das Doppelte betragen, was die benötigte Untersuchungszeit wesentlich verkürzen kann. Es genügt anscheinend auch, nur 150 Zellkerne auszuwerten, allerdings ist bei der Leber darauf zu achten, daß möglichst gleichmäßig alle Teile der Azini erfaßt und mehrere Präparate herangezogen werden. Die gefundenen Werte wurden in Gruppen von 0,5 μ zu 0,5 μ zusammengefaßt und in Kurvenform dargestellt.

Wir fanden dabei, daß der Kurvenverlauf eine gute Übereinstimmung mit chemischen und pharmakologischen Untersuchungsergebnissen zeigt. Auch Leberschnitte, die bei Sektionen gewonnen waren, bezogen wir später in die Auswertung ein.

Unsere vorläufigen Erfahrungen scheinen folgendes zu ergeben:

1. Die Größe der Leberzellkerne bei Menschen und Tieren — Meerschweinchen, Ratten, Mäusen — ist sehr ähnlich und liegt zwischen 6,6 μ und 7,0 μ mit geringen individuellen Schwankungen.

2. Die Größenänderung der mittleren Kerndurchmesser erfolgt anscheinend nicht stetig, sondern es lassen sich im Kurvenverlauf deutliche Maxima erkennen. Ihre Lagen und Abstände sind im ganzen Untersuchungsmaterial ähnlich.

3. Es scheint, daß die vergrößerten Kerne das Azinuszentrum bevorzugen und in gewissen Größengrenzen eine Aktivitätssteigerung anzeigen und umgekehrt.

4. Bei akuten Leberschäden scheinen die Kernvergrößerungen und -verkleinerungen besonders deutlich aufzutreten, gerade diese finden wir recht häufig.

5. Bei chronischen Schäden zeigen die Kurven mehr den Typ einer Normalverteilungskurve, die wir aber in einzelnen Fällen zu den größeren Kernen zu verschoben fanden. Die Gipfel bei den Kernverkleinerungen sind dabei nicht selten undeutlicher.

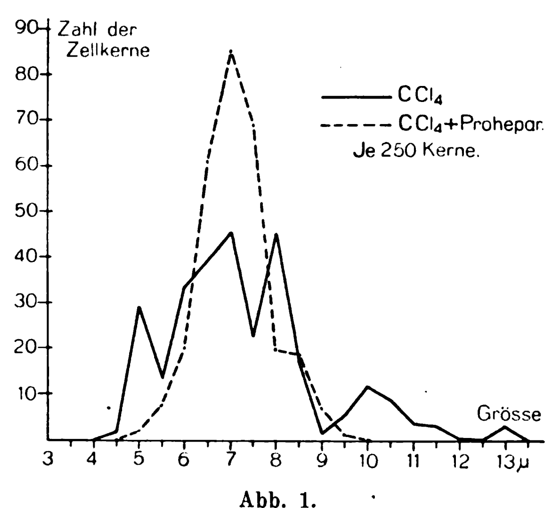


Abb. 1.

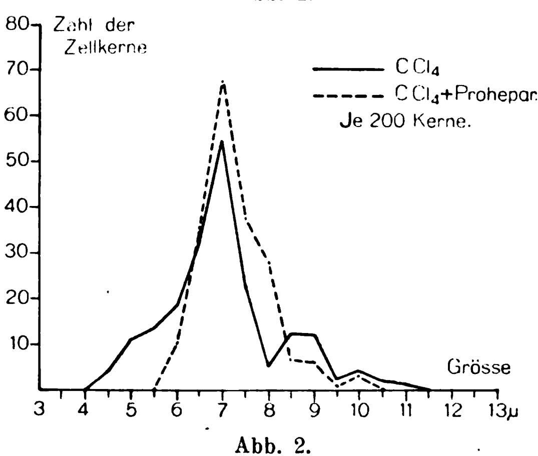


Abb. 2.

Die vorstehenden vier Kurven mögen diese Verhältnisse anschaulich machen. Sie sind früheren Arbeiten entnommen. In Abb. 1 zeigt die ausgezogene Linie die Größenverteilung bei akuter Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung von Mäusen, die gestrichelte Linie die Wirkung von Leberhydrolysat-Behandlung (Prohepar). Abb. 2 gibt dasselbe bei chronischer Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung von Ratten wieder. Man kann den Kurven gut die

Tabelle 1.

μ \ $/_{10}\,\mu$	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
4	**1**	0	0	**0**	**2**	3	**4**	0	**1**	6
5	**7**	6	**14**	**28**	10	36	**28**	24	**28**	42
6	**44**	50	**46**	48	**61**	66	**71**	**89**	**71**	47
7	51	**57**	42	24	19	**25**	**36**	22	5	**11**
8	**24**	11	**10**	10	6	**19**	13	6	13	**16**
9	**13**	5	2	12	2	**10**	5	3	2	1
10	4	**4**	0	5	2	7	**0**	2	0	4
11	0	**7**	6	2	2	4	0	**2**	3	0
12	0	0	0	**3**	0	0	0	0	**2**	2
13	0	0	0	2	**0**	2	0	0	0	**0**
14	0	0	0	0	**1**	0	0	0	0	0
15	**0**	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 2.

μ \ $/_{10}\,\mu$	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	**3**
4	**6**	0	0	**2**	**13**	10	**14**	9	**12**	21
5	**32**	29	**47**	**74**	39	100	**93**	74	**94**	122
6	**132**	131	**118**	127	**165**	165	**173**	**217**	**189**	123
7	129	**145**	113	68	53	**66**	**96**	56	27	**43**
8	**72**	33	**31**	30	20	**55**	30	16	39	**39**
9	**39**	17	7	32	10	**24**	15	12	10	5
10	12	**11**	3	12	13	19	**0**	5	0	8
11	0	**22**	8	4	4	10	2	**7**	9	0
12	0	1	2	8	0	3	0	1	**5**	4
13	0	1	0	4	**2**	6	0	0	1	**4**
14	1	0	0	0	**1**	0	0	0	0	0
15	**1**	0	1	1	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	**2**	0	0	0	0

Wirkung der Behandlung entnehmen, die sich in beiden Fällen im Bestreben zur Normalisierung des Kurvenbildes zu erkennen gibt und bei der akuten Vergiftung ausgeprägter ist.

Es wurde ferner versucht, die Gesetzmäßigkeit der Kerngrößenänderungen zu fassen. Dazu benutzten wir das menschliche Untersuchnngsmaterial. Die Kerndurchmesser wurden jetzt zur genaueren Analyse zu Gruppen von 0,1 μ zu 0,1 μ zusammengefaßt. Es wurden auch größere Zahlen ausgewertet, um den Fehler möglichst klein zu halten. So stellt Tabelle 1 die Verhältnisse bei einer nicht ganz typischen, atrophischen Leberzirrhose dar, während Tabelle 2 alle bisherigen Messungen an insgesamt 10 Präparaten enthält (Tabelle 1 Werte von 1360 Kernen; Tabelle 2 Werte von 3820 Kernen).

Da nach den gewonnnen Zahlen eine einfache Volumenverdoppelung auszuscheiden scheint, suchten wir nach einer anderen Beziehung, die erlaubt, die Lage der Maxima auch rechnerisch zu finden. Folgende Formel scheint dieser Forderung weitgehend gerecht zu werden:

Lage der Maxima in $\mu = a + bn + c_x n^2 + dn^3$.

Hierin ist $n = 0$ oder eine ganze positive Zahl. In unserem Material sind dabei anscheinend $a = 3{,}95$; $b = 0{,}3$; $c_1 = 0{,}012$; $c_2 = 0$; $d = -0{,}00015$.

In beiden Tabellen zeigen die fettgedruckten Zahlen die Stellen an, an denen nach obiger Rechnung ein Maximum zu erwarten wäre. Einige Unstimmigkeiten zwischen Rechnung und gefundenen Werten können durch den Meßfehler erklärt werden. In beiden Tabellen fallen offenbar nur die Zahlenwerte bei 9,3 μ und 11,5 μ aus der Zahlenreihe heraus, wofür wir bisher keine Erklärung fanden.

Die Untersuchungen und Messungen sollen fortgesetzt werden. Nach Sammlung von größerem Material soll später ausführlicher berichtet werden.

(Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Mannheim.
Leiter: Prof. Schallock.)

Beitrag zur Frage der Abrisse von Papillarmuskeln.

Von Dr. **Erwin Oeser.**

Mit 1 Abbildung im Text.

Die spontane Ruptur eines Papillarmuskels ist ein nicht häufig beschriebenes Ereignis. Das Beiwort „spontan“ ist nur im Sinne von „nicht traumatisch“ zu verstehen, denn ein Papillarmuskelabriß ohne vorausgegangene Schädigung des Muskels, etwa infolge plötzlicher Überbelastung, ist bisher nicht beobachtet worden. Selbst bei schwer geschädigtem Papillarmuskel bleibt der Abriß ein außergewöhnlicher Befund. Nezlin und Samesova fanden in 20% der Fälle von Myokardinfarkt — einem relativ häufigen Ereignis — Nekrosen in den Papillarmuskeln des linken Herzens. Nekrosen des hinteren Papillarmuskels infolge anämischer Infarzierung der Hinterwand des linken Ventrikels bei Verschluß der rechten Koronararterie, seltener des linken R. circumflexus wurden dabei häufiger beobachtet, als Nekrosen des vorderen Papillarmuskels nach Vorderwandinfarkt bei Verschluß der linken Herzkranzarterie.

Wir selbst beobachteten bei der Sektion eines 74jährigen Mannes den Abriß eines Papillarmuskels der Mitralis. Beim Studium der Literatur fanden wir neun weitere in Deutschland veröffentlichte Fälle. Wenige Tage später erschien von Craddock und Mahe eine zusammenfassende Darstellung der in Amerika bisher beschriebenen 43 Fälle von Ruptur eines Papillarmuskels. Die Möglichkeit einer vergleichenden Betrachtung gab die hauptsächliche Anregung zu der vorliegenden Mitteilung.

Der gut genährte 74jährige Patient kam am 4. 4. 1953 wegen in den letzten Monaten aufgetretenen Schwindelanfällen und Druckgefühl in der Herzgegend zur Aufnahme. Gleichzeitig bestand ein erst kürzlich manifest gewordener Diabetes mellitus. Vor etwa 6 Wochen



zwang eine Thrombose der rechten Oberschenkelvene den Patienten, der früher nie ernstlich krank war, zu 10 Tagen Bettruhe. Es bestand eine erhebliche Linksdilatation des Herzens, mäßige Rechtsdilatation, leise reine Herztöne, regelmäßige Aktion. Blutdruck 180/90 mm Hg. Blutzucker 312 mg%.

Am 7. 4. stand der Patient, entgegen den ärztlichen Anweisungen, morgens zum Waschen auf. Dabei klagte er plötzlich über Übelkeit und Schwindelgefühl von zunehmender Intensität. Eine Viertelstunde später trat der Tod ein.

Die Sektion (Obduzent: Prof. Schallock) ergab:

Schwere stenosierende Koronarsklerose mit geschwürigen Aufbrüchen und thrombotischen Auflagerungen am R. circumflexus des linken Astes. Sehr ausgedehnte frischere Infarzierung der Hinterwand und einzelner Anteile der Vorderwand des linken Ventrikels mit frischer, fibrinöser Perikarditis. Abriß des vorderen Papillarmuskels. Dilatation aller Herzhöhlen, besonders auch des rechten Ventrikels bei starker Fettdurchwachsung der rechten Herzkammerwand. Wandhypertrophie des linken Ventrikels. Chronisch substantielles Lungenemphysem mit nicht mehr ganz frischer Tracheobronchitis und Ausbildung einer schlaffen Pneumonie in beiden Lungenunterlappen. Allgemeine Fettsucht. Mäßige allgemeine Arteriosklerose. Mit Verwachsungen abgelaufene Pleuritis, abgelaufene Tonsillitis, Appendizitis und Periappendizitis, Cholezystitis und Pericholezystitis, Cholelithiasis. Geringe Lockerung der Milz. Fleckförmige Entfettung der Nebennierenrinde. Adenofibromyomatosis der Prostata mit geringgradiger chronischer Zystitis und Trabekularhypertrophie der Harnblasenmuskulatur.



Abb. 1.

Die besondere Eigentümlichkeit dieses Falles ist die Hineinziehung des abgerissenen Endes des Papillarmuskels durch die Aortenklappe in die Aorta, so daß zu der Insuffizienz der Mitralis noch eine funktionelle Stenose der Aortenklappe trat. Wahrscheinlich ist so auch der rasch eingetretene Tod zu erklären. In den meisten Fällen wird ein Überleben des Ereignisses um mehrere Stunden, in einem Fall von 10 Monaten, berichtet. In den beschriebenen Fällen trat der Tod durch zunehmende Dekompensation und Ausbildung eines Lungenödems ein.

Auffallend ist die Tatsache, daß dieses Ereignis nur bei Männern beobachtet wurde. Die Altersangaben schwanken zwischen 49 und 74 (durchschnittlich 61) Jahren. In allen Fällen folgte die Papillarmuskelruptur einem anämischen Infarkt nach thrombotischem Verschluß eines Kranzgefäßes auf dem Boden einer Koronarsklerose. Die linke Kranzarterie wurde öfter verschlossen, als die rechte. Die Zerreißung des hinteren Papillarmuskels trat häufiger auf, als die Ruptur des vorderen, wobei in zwei Drittel der Fälle ein Verschluß der rechten Kranzarterie vorlag.

Von den 43 amerikanischen Fällen lassen sich 39 den in Deutschland beschriebenen gegenüberstellen. In den restlichen ging zweimal ein Trauma voraus und in zwei weiteren wird auf die Ätiologie nicht eingegangen. 34mal folgte die Papillarmuskelruptur einem anämischen Herzmuskelinfarkt, zweimal konnte eine Periarteriitis nodosa, zweimal ulzerierende Endokarditis und einmal Syphilis als Ursache ermittelt werden. Auch hier riß der hintere Papillarmuskel häufiger, in zwei Fällen wurde eine genauere Lokalisation der Ruptur nicht vorgenommen.

Die klinischen Befunde stimmen ebenfalls weitgehend überein. Nur in der Hälfte der Fälle bestanden Herzbeschwerden — meist handelte es sich um stenokardische Anfälle — schon seit längerer Zeit. Jeweils in 57% der Fälle wurden Geräusche, meist über dem ganzen Herzen gehört: systolische 43% (amer. 44%), diastolische 14% (13%). In mehreren Fällen, bei denen eine längere klinische Beobachtung vor und nach der Ruptur möglich war, wird plötzliches Auftreten pathologischer Geräusche beobachtet. Wo solche schon vorher bestanden, wurden sie lauter oder es traten zusätzlich Geräusche auf. Meist jedoch sind die klinischen Befunde wenig ergiebig.

Die Betrachtung der in Deutschland und Amerika bisher beschriebenen Fälle von spontaner Ruptur eines Papillarmuskels zeigt also weitgehende Ähnlichkeit der klinischen

und pathologisch-anatomischen Bilder. Der von uns selbst beobachtete Fall zeigt darüber hinaus Besonderheiten, insofern als das abgerissene Ende des Papillarmuskels gleich einem „Embolus“ durch die Aortenklappe in die Aorta hineingerissen wurde.

Literatur.

Askey, Amer. J. Med. **9,** 528 (1950). — Ders. u. **Smith,** Circulation **1,** 766 (1950). — **Craddock** u. **Mahe,** J. amer. med. Assoc. **151,** 884 (1953). — **Davison,** J. Mt. Sinai Hosp. **14,** 941 (1940). — **Dennig,** Dtsch. Arch. klin. Med. **96,** 164 (1909). — **Fischer-Wasels,** Klin. Wschr. **20,** 991 (1922). — **Hansen-Fauve** u. **Hasenjäger,** Klin. Wschr. **1938,** 1/540. — **Jetzler** u. **Finkelday,** Z. f. Kreislaufforschg **23,** 12 (1931). — **Kirch,** Erg. allg. Path. **23,** 443 (1930). — **Lowry** u. **Burn,** Arch. Path. **31,** 382 (1941). — **Moragues,** Amer. Heart J. **17,** 106 (1939). — **Netzlin** u. **Samesova,** Klin. Med. **29,** H. 3 (1951). — **Schwartz** u. **Canelli,** Amer. Heart J. **40,** 354 (1950). — **Spalding** u. **v. Glahn,** Bull. Hopkins Hosp. **1921,** 359. — **Stevenson** u. **Turner,** Bull. Hopkins Hosp. **57,** 235 (1935). — **Voigt,** Z. f. Kreislaufforschg **25,** 667 (1932). — **Wagner,** Frankf. Z. Path. **37,** 293 (1929). — **Wankel,** Inaug.-Diss. Gießen 1911.

(Aus dem Pathologischen Institut der Szegeder Medizinischen Universität. Direktor: Prof. B. Korpássy.)

Über die Argentaffingeschwulst des Dünndarmes mit besonderer Rücksicht auf die eventuelle Rolle der Argentaffinzellen in der Erythropoese.

Von **B. Korpássy** und **A. Traub.**

Mit 6 Abbildungen im Text.

Die Argentaffingeschwulst des Dünndarmes ist von mehreren Gesichtspunkten aus sehr beachtenswert. In Anbetracht ihres im allgemeinen ruhigen histomorphologischen Bildes wurde diese seltene Geschwulstart früher für harmlos gehalten. Heute ist es schon bekannt, daß sie oft Metastasen bildet und sich wie ein Krebs benimmt. Einige Verfasser betrachten auch das Problem ihrer Histogenese als dahingestellt, und im Hinblick auf ihre Strahlenempfindlichkeit und chirurgische Behandlung sind die Ansichten nicht einheitlich. Ein besonderes Interesse kommt diesen Geschwülsten darum zu, weil die biologische Funktion der sogenannten Kultschitzky-Massonschen gelben Zellen, von denen die argentaffinen Tumoren abgeleitet werden, noch unbekannt ist. Trifft die Ansicht von Erös (1932) zu, daß die Argentaffinzellen in der Erythropoese eine Rolle spielen, so müßte ihre Vermehrung oder die von ihnen ausgehende Geschwulst eine gesteigerte Erythropoese zur Folge haben. Bei der Besprechung unserer Fälle wollen wir auch auf diesen Punkt eingehen.

Eigene Untersuchungen.

In dem 2627 Fälle fassenden Sektionsgut wurde in diesem Institut von 1948 bis 1953 in vier Fällen eine Argentaffingeschwulst des Darmes gefunden. Im Fall 1 war der Tod durch den zu ausgedehnten Metastasen Anlaß gebenden argentaffinen Dünndarmkrebs bedingt. In drei anderen Fällen bildete dieser Tumor einen Nebenbefund. Nachstehend werden die wichtigsten klinischen und Sektionsergebnisse zusammengefaßt.

Fall 1. Die 73jährige Frau klagte 3 Monate lang vor ihrer Aufnahme (I. Int. Klinik, Direktor Prof. G. Hetényi) über zeitweise heftige Durchfälle, im letzten Monat über Magenkrämpfe und Harndrang. In 2 Monaten hat sie um 13 kg abgenommen. Im linken Hypochondrium war ein kindskopfgroßer Tumor von glatter Oberfläche zu fühlen, der den Atembewegungen folgte. Die Leber war um zwei Fingerbreite vergrößert, glatt. Blutbild: Erythrozyten 5,6 Mill., Hb. 100 v. H., Leukozyten 11000, qual. Blutbild normal. Serumeiweiß 7,93 v. H., BSR 4 mm/St., Hämatokrit 45 Vol. Proz., Blutzucker 87 mg v. H. Die Leberfunktionsproben waren schwach positiv. Die Blutkörperchenzahl war einige Tage später 5,1 Mill., nach 14 Tagen 4,6 Mill. Die Kranke starb während der Operationsvorbereitung. Klinische Diagnose: Cysta pancreatis? Cysta omenti? Tumor renis?

Wichtigste Daten der Sektion (Nr. 443/1950): 153 cm große, 43 kg schwere Frau. Herz 250 g, mäßige Atherosklerose der Aorta. Im Dünndarm befindet sich 250 cm von der Flexura

duodenojejunalis ein gegenüber dem Mesenteriumansatz gelegene 2 × 3 cm messende derbe Schleimhautverdickung. In der Nähe dieser Stelle findet sich im Mesenterium ein kleinnußgroßer mäßig derber Lymphknoten von blaß-gelblich-rosafarbener Schnittfläche (Abb. 1).

In der 2060 g wiegenden Leber sind zahllose, haselnuß-bohnengroße oder kleinere, mäßig derbe, graurötliche, stellenweise an der Schnittfläche ausgesprochen gelblich erscheinende Herde.



Abb. 1. Fall 1. Makroskopisches Bild der Primärgeschwulst und der Lymphknotenmetastase.

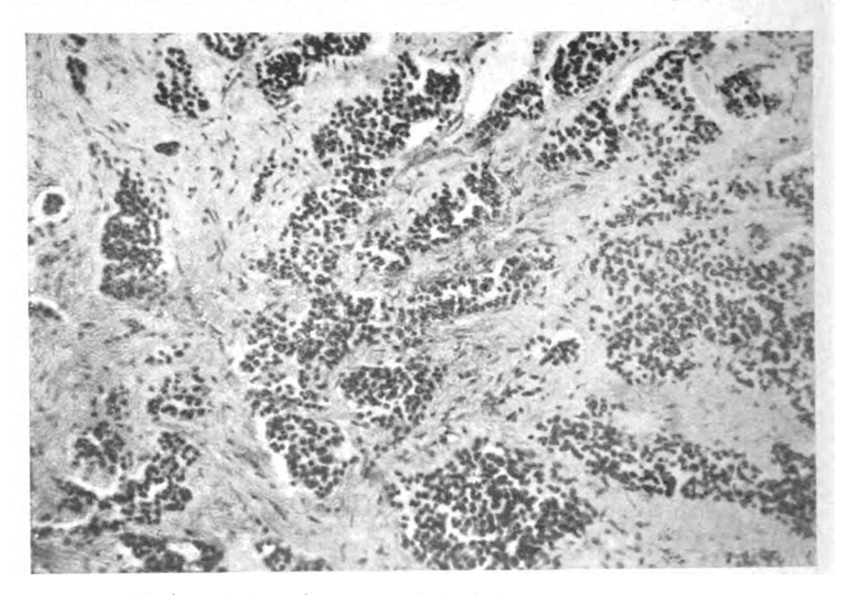


Abb. 2. Fall 1. Primärtumor bei 140facher Vergrößerung.

Einige kleinere, sonst ähnliche Knötchen sind in der 120 g schweren Milz, dem linken Lungenunterlappen und der rechten Niere zu sehen. Die zwei Nieren wiegen 300 g. Humerus und Femur enthalten in ihrer ganzen Länge rotes Mark, mit einigen kleinen gelben Inseln. Sonstige Veränderungen: Divertikulosis im Dickdarm, chronische fibröse Cholezystitis. Drüsengewichte: Hirnanhang 0,77 g, Schilddrüse 10,2 g, vier Nebenschilddrüsen 0,12 g, Nebennieren 9,7 g, Pankreas 29,6 g, Eierstöcke 11,3 g.

Histologisch findet sich unter der Autolysezeichen-aufweisenden Dünndarmschleimhaut eine Zellwucherung, die Nester von verschiedener Form und Größe bildet im mäßig entwickelten Stroma. Die Zellen sind im allgemeinen klein, rundlich oder polygonal, mit runden chromatinreichen Kernen (Abb. 2). Der Tumor infiltriert auch die Submukosa und die Muskelschicht. In dem Mesenteriallymphknoten und der Leber zeigt der Tumor ähnlichen Aufbau (Abb. 3), ebenso wie in den Milz- (Abb. 4), Lungen- und Nierenmetastasen. Mikrometastasen lassen sich

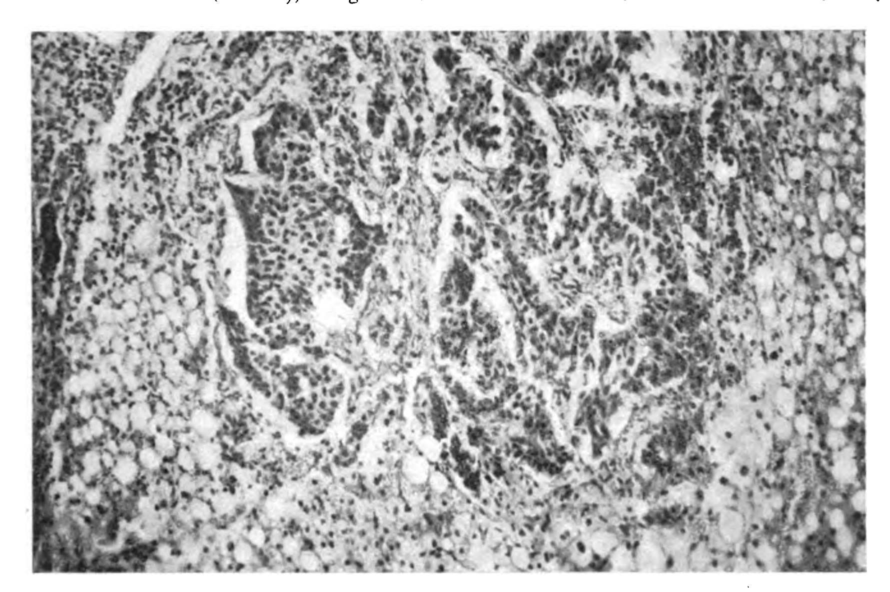


Abb. 3. Fall 1. Lebermetastase bei 140facher Vergrößerung.

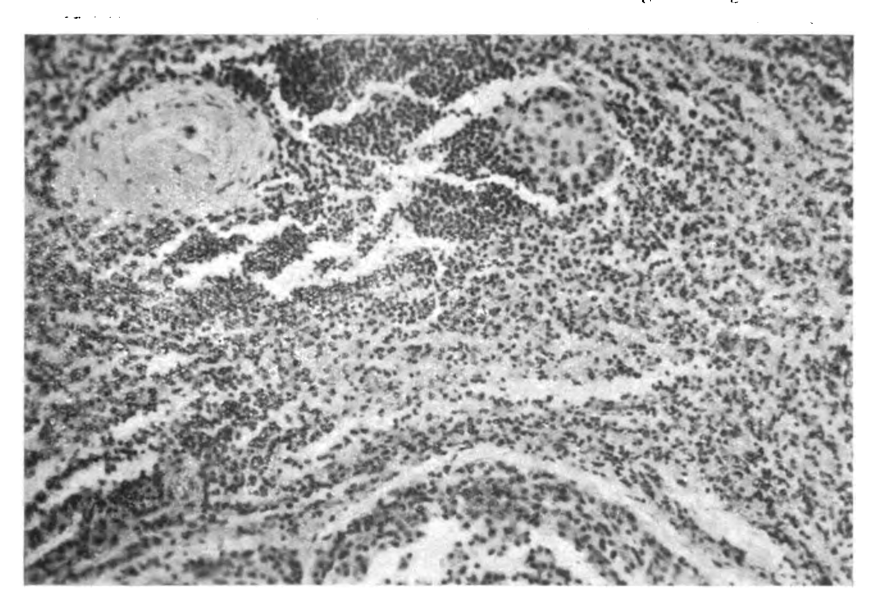


Abb. 4. Fall 1. Milzmetastase bei 140facher Vergrößerung.

auch in der Schilddrüse (Abb. 5), Bauchspeicheldrüse, ferner in dem Hyperfunktion aufweisenden Knochenmark nachweisen. Pathologische Diagnose: Argentaffinkarzinom im Dünndarm mit Metastasen.

Fall 2. 75jährige Frau. Die Diagnose wurde durch die Biopsie einer vergrößerten Lymphknotens geklärt: Lymphoblastoma macrofolliculare (Brill-Symmersche Krankheit). Im Verlauf der langdauernden klinischen Beobachtung wurde eine zunehmende Anämie gefunden. Bei der Sektion (Nr. 235/1948) wurde die Diagnose bestätigt, überdies fand man aber drei verschiedene

Tumoren: ein Dünndarmneurinom, eine erbsengroße exulzerierte Argentaffingeschwulst im Blinddarm (Abb. 6) und ein sarkomatös verwandeltes Hamartom in der rechten Niere. Die Argentaffingeschwulst bildete auch eine Mikrometastase in einem der paraaortalen Lymphknötchen.

Fall 3. 50jähriger Mann. Blutdruck 270/170 mm Hg, RN 240 mg v. H. Erythrozyten 1,9 Mill., Leukozyten 12000, Hb. 37 v. H., im Urin wenig Eiter, Eiweiß reichlicher Niederschlag, im Sediment viele rote Blutkörperchen. Pathologische Diagnose: Maligne Nephro-

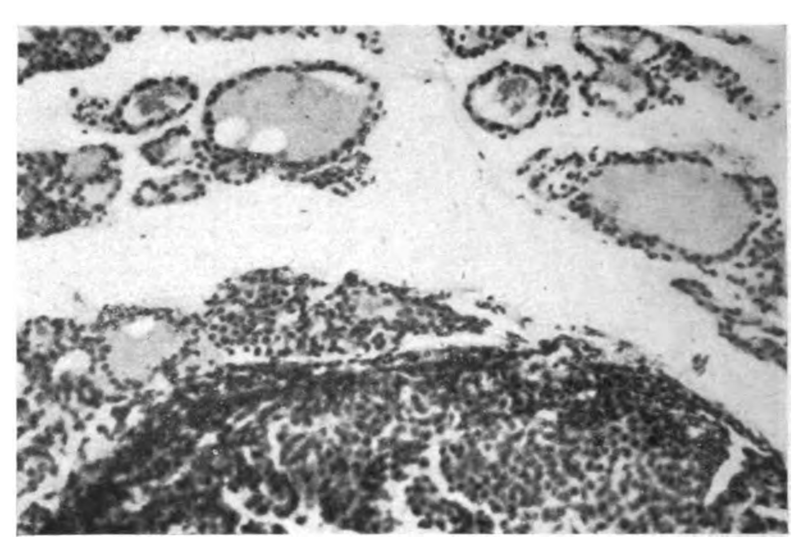


Abb. 5. Fall 1. Schilddrüsenmetastase bei 140facher Vergrößerung.

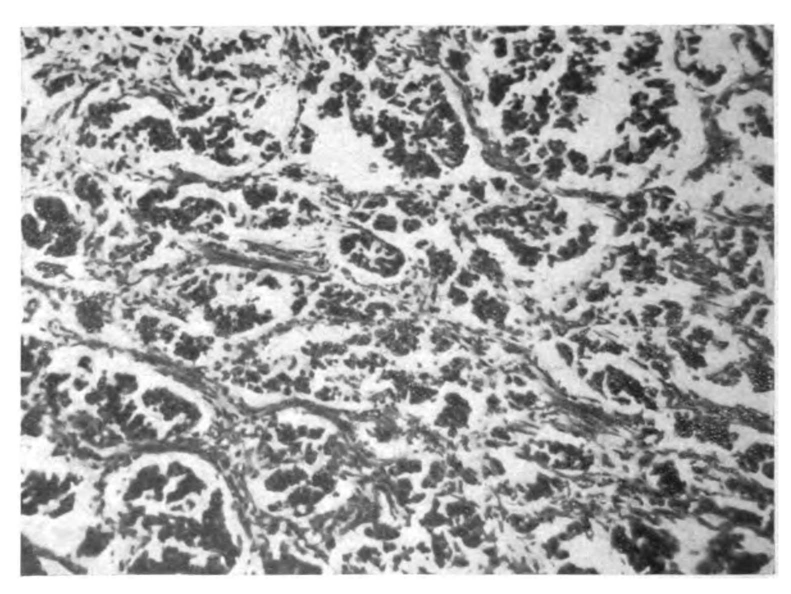


Abb. 6. Fall 2. Primärtumor bei 140facher Vergrößerung.

sklerose (Hypertonie), Urämie (Nr. 12/1951). Im Mittelabschnitt des Ileums befindet sich ein erbsengroßer submuköser Tumor, der sich bei der histologischen Untersuchung als ein aus Nestern bestehender Argentaffintumor entpuppte. Im Tumor findet man kleine, runde oder ovale Zellen mit chromatinreichen Kernen. Der Tumor zeigte ein infiltratives Wachstum; er griff auch auf die Muskelschicht über.

Fall 4. 77jährige Frau. Pathologische Diagnose: Biliäre Zirrhose (Nr. 495/1952). Im Anfangsteil des Ileums fand man unter der Schleimhaut einen nußgroßen mäßig derben Knoten, der gegen die Lichtung hervorsprang. Seine Farbe war an der Schnittfläche graugelblich-rosa.

Mikroskopisch war ein ähnlich wie in den vorigen Fällen aufgebauter Tumor ohne Polymorphismus oder Kernteilungen zu sehen. Der Tumor infiltrierte die Darmwand bis an die Serosa. Metastasen wurden nicht gefunden. Da die Kranke unlängst aufgenommen worden war, konnten die Laboratoriumsuntersuchungen nicht vorgenommen werden.

Die in Formalin fixierten Gewebsteile wurden mit Häm.-Eos., van Gieson, Sudan, ferner nach Mallory und Masson (Versilberung) gefärbt. Weder Lipoide noch Silberkörnchen ließen sich in den Tumorzellen nachweisen.

Besprechung.

Die Ansichten über die von uns in vier Fällen beobachtete charakteristisch aufgebaute Geschwulst sind selbst hinsichtlich ihrer Bezeichnung nicht einheitlich. McLaughlin und Mitarbeiter (1950), Lunzenauer (1953) beharren noch immer auf den von Oberndorfer (1907) vorgeschlagenen Namen Karzinoid, das ursprünglich einen krebsähnlich zusammengesetzten, doch klinisch gutartigen Tumor bedeutete. Andere (Ritchie und Stafford [1944], Willis [1948]) halten diese Bezeichnung für nicht besonders glücklich, da sie einem oft metastasierenden Tumor einen harmlosen Charakter verleiht, weshalb sie die auf den Untersuchungen Massons (1928) fußende Bezeichnung Argentaffingeschwulst benützen.

Wie immer, hängen die die Nomenklatur betreffenden Streitigkeiten mit der Histogenese zusammen. Milner (1910) hielt diesen Tumor für das Produkt einer hyperplastischen Lymphangitis. Saltykow (1912) und Marchand (1907) legten ihm Embryonalkeime zugrunde. Krompecher (1919) wies auf Analogien mit dem Basalzellenkrebs hin. Einige Verfasser betrachteten ihn schon lange als einen echten Krebs (Versé [1908], M. B. Schmidt [1911], Hagemann [1919]). Masson konnte mittels Versilberung in den Tumorzellen solche Körnchen nachweisen, die mit den Körnchen der im Verdauungskanal befindlichen sogenannten Kultschitzkyschen Zellen identisch sind; weiterhin beobachtete er an diesen sogenannten gelben Zellen Knospenbildung und Abschnürungen. Seine Ansicht wurde von Hamperl und Feyrter unterstützt und nachher von den meisten Verfassern angenommen. Hingegen rechnet Ehrlich (Harkow) diesen Tumor zu den Neuromen, da sie nervenfaserreich seien; seines Erachtens gehören die Kultschitzkyschen Zellen zum vegetativen Nervensystem.

Der von Masson vorgeschlagene Name „tumeurs endocrines“ stellt einen Hinweis auf die besondere Funktion der Argentaffinzellen dar. Feyrter und Unna (1936) isolierten aus den Argentaffinzellen einen adrenalinähnlichen bludrucksteigernden Wirkstoff, nachher veröffentlichte Feyrter seine Theorie über die diffus-epithelialen endokrinen Organe. Das adrenalinerzeugende chromaffine und das argentaffine Zellsystem sollen enge Beziehungen zueinander haben, wie es auch aus der von Oberndorfer nachgewiesenen Chromaffinität der gelben Darmzellen hervorgeht.

Erös (1933) hat eine ganz verschiedene Funktion der Argentaffinzellen angenommen, nachdem er ihr Verschwinden aus dem Darm bei perniziöser Anämie beobachtet hatte. Seine Beobachtungen wurden später von Jacobson (1939) an Hand eines größeren Materials bestätigt. In Fällen von leberrefraktärer perniziöser Anämie sowie bei sekundären Anämien war die Zahl der Argentaffinzellen kaum oder gar nicht vermindert. Die im Uv.-Licht gelb fluoreszierenden Zytoplasmakörnchen sollen Xanthopterin enthalten. Hieraus könnte man darauf schließen, daß die Argentaffinzellen bei der normalen Erythropoese mitspielen. Dagegen behauptet Landboe-Christensen (1952), daß zwischen der antiperniziösen Wirksamkeit des Magenfundus und der geringen Argentaffinität dieses Magenabschnittes kein Zusammenhang vorliegt. Im Schrifttum werden die Beziehungen der Argentaffintumoren zur Erythropoese nicht erwähnt.

Lokalisation, Häufigkeit. Die Kultschitzkyschen Zellen sind im ganzen Verdauungskanal zu finden, ihre Zahl ist jedoch besonders hoch im unteren Ileumabschnitt und in den Lieberkühnschen Krypten des Wurmfortsatzes. Dementsprechend kommt der Argentaffintumor am häufigsten im Wurmfortsatz vor (Csesznekowa [1919], Abrikoszow [1920], Schütz [1931], A. Balogh [1930], Szappanos [1947] u.a.), dann im Dünndarm (Jankovich [1919], Gáspár [1930], Ariel [1939] u. a.). Nach Raiford sollen 60 v. H., nach Porter und Whelan (1939) 85 v. H. aller Fälle im Wurmfortsatz

auftreten. Feyrter und Selberg fanden die Mehrzahl ihrer Fälle im Ileum. Raiford (1933) beobachtete unter 1611 Darmtumoren 31 Fälle (1,8 v. H.). Ariel fand sie im Darm mit 0,02 v. H., Feyrter mit 1,4 v. H. Häufigkeit. Der Grund dieser unterschiedlichen Zahlen mag darin liegen, daß die verschiedenen Verfasser den Verdauungskanal bei den Sektionen nicht mit derselben Gründlichkeit untersuchen, wodurch kleine Tumoren der Beobachtung entgehen können.

Seltenere Lokalisationen: Magen (24 Fälle einschließlich des Falls von Lunzenauer). Dickdarm und Mastdarm (im ersten insgesamt 22 publizierte Fälle nach Pautler und Scotti, im zweiterwähnten 57), Meckel-Divertikel (Fall von Pautler und Scotti und 6 andere), Gallenblase (3 Fälle, von Ashworth und Wallace, ferner Bosse), Ovarteratom (6 Fälle, mitgeteilt von Stewart und Mitarbeiter, Mitchell und Diamond).

Angeblich sollen die Argentaffintumoren des Wurmfortsatzes bei jungen Frauen, die des Dünndarmes bei älteren Männern öfter vorkommen. Das Durchschnittsalter ist für die erste Gruppe 29,5, für die zweite 57 Jahre (Grimes und Bell [1949]).

Die Metastasenbildung wurde unlängst noch als eine Seltenheit angesehen. Unter den 1931 mitgeteilten Fällen kamen Metastasen bei 18,3 v. H. (Cooke), 1939 bei 24,9 v. H. (Ariel), 1944 bei 37,9 v. H. (Ritchie und Stafford) vor. Selbstredend kann man aus diesen Zahlen auf die Häufigkeit der gut- bzw. bösartigen Argentaffintumoren keine Schlüsse ziehen, da es zu solchen Folgerungen eines größeren Sektionsgutes bedarf. Selberg (1940) fand unter 55 eigenen Fällen (Dünn- und Dickdarm) bei 10 Metastasen. Es hat den Anschein, daß die vom Wurmfortsatz ausgehenden Tumoren erheblich seltener Metastasen bilden, wahrscheinlich darum, weil der Tumor durch seine appendizitisähnlichen Symptome zur Wurmfortsatzentfernung Anlaß gibt. Der häufigste Sitz der Metastasen sind die Mesenteriallymphknoten. Hämatogene Milzmetastasen sind sehr selten. Ritchie und Stafford erkennen insgesamt — ihren eigenen zugerechnet — bloß drei solche Fälle an.

Auch vom Gesichtspunkt der klinikopathologischen Beziehungen aus ist es eine sehr wichtige Eigenschaft der Argentaffingeschwulst, daß ihre gutartigen und metastasierenden Formen vollkommen ähnlich sind, weshalb das histologische Bild in bezug auf ihr biologisches Verhalten keinen Anhalt bietet (Ariel und andere Verfasser). Von den klinischen Symptomen tritt zumeist die Darmverengung hervor. Selberg hält auch das Fehlen einer okkulten Blutung für kennzeichnend, was damit zusammenhängt, daß der Tumor selten exulzeriert.

Für die Behandlung und Prognose sind jene Beobachtungen bedeutungsvoll, denen zufolge die zur Zeit der Operation schon vorliegenden Metastasen sehr langsam wachsen. Der 55jährige Kranke von McLaughlin und Mitarbeiter war 8 Jahre nach der Entfernung des Dünndarmtumors (1950) noch vollkommen wohl, obwohl bei der Operation schon Lebermetastasen vorhanden waren. Nach einigen Angaben sei der Tumor strahlenempfindlich (Ariel).

Unsere Beobachtungen liefern neue Beiträge zur Auffassung, daß diese Tumoren nicht nur vom klinischen und pathomorphologischen, sondern auch vom allgemeinpathologischen Gesichtspunkt aus etwas Besonderes darstellen. Gegen die Ansicht über die Gutartigkeit dieser Geschwulst spricht der Umstand, daß wir bei 2 von 4 Fällen Metastasen fanden. Im Fall 1 war der Tod durch ausgedehnte hämatogene Metastasen bedingt, die sich an einen kleinen Dünndarmtumor angeschlossen hatten. Dieser Fall ist auch wegen der sehr seltenen Milz- und der noch selteneren Schilddrüsenmetastasen sehr interessant. Die histologische Struktur aller 4 Fälle war identisch; demnach kann die Malignität nicht aus dem histologischen Bild abgelesen werden, sondern ausschließlich aus dem biologischen Verhalten des Tumors, aus den Metastasen. Unser 2. Fall, in welchem außer dem metastasierenden Argentaffintumor drei andere Tumoren von verschiedenem Typ (makrofollikuläres Lymphoblastom, Hamartom der Niere, Neurinom) vorhanden waren, unterstützt die Auffassung Selbergs, nach welcher die einen Argentaffintumor beherbergenden Individuen eine spezielle Tumordisposition aufweisen sollen. Diesen Fall möchten wir an einem anderen Ort ausführlicher besprechen.

Der Umstand, daß sich argentaffine Körnchen in keinem unserer Fälle nachweisen ließen, steht in keinem Widerspruch zu der zuerst von Masson abgefaßten Hypothese

über die Histogenese dieser Tumoren, denn die Diagnose kann aus dem außerordentlich typischen histologischen Bild leicht gestellt werden, ohne Versilberung. Stout (1942) hat solche Tumoren, auf Grund der Ergebnisse von Erspamer, aus den Präenterochromzellen abgeleitet. Der Argentaffinzelle sollen zwei Präenterochromphasen vorangehen, und in der ersten seien die argentaffinen Körnchen noch nicht vorhanden.

Was nun die biologische Funktion dieser Zellen anbetrifft, scheint unser Fall 1 (Ausdehnung des roten Knochenmarkes) die Auffassung von Erös zu unterstützen, während die Erythrozytose vielmehr durch Hämokonzentration bedingt gewesen sein dürfte. Unsere anderen Fälle lassen sich in dieser Beziehung nicht auswerten, da bei diesen der Argentaffintumor als Nebenbefund erhoben wurde, während die Grundkrankheit mit schwerer sekundärer Anämie einherging. Um die ungeklärte biologische Funktion der Argentaffinzellen festzustellen, ist die Wirkung der Auszüge von Argentaffingeschwülsten auf den ganzen Organismus zu studieren.

Zusammenfassung.

1. Von 2627 sezierten Leichen wurde in vier ein Argentaffintumor gefunden, und zwar drei im Dünndarm, einer im Coecum.

2. Bei 2 von 4 Fällen fanden sich Metastasen. Bei einem lagen neben einem kleinen Primärtumor im Dünndarm ausgedehnte hämatogene Metastasen vor, die den Tod herbeiführten. Dieser Fall ist der vierte, in dem eine hämatogene Milzmetastase auftrat.

3. Man unterscheidet den gutartigen Typ von Argentaffintumor vom bösartigen. Es sei betont, daß die histologische Struktur über das biologische Verhalten keinen Aufschluß gibt.

4. Verfasser besprechen die klinikopathologischen, therapeutischen und prognostischen Beziehungen.

5. Die derzeit unbekannte biologische Funktion der Kultschitzkyschen Zellen, von denen diese Tumoren ihren Ausgang nehmen, läßt sich wahrscheinlich durch systematische Untersuchungen mit dem Extrakt von Argentaffintumoren erkennen.

Literatur.

1) **Abrikoszow, A. I.,** Zbl. Chir. (Ref.) **6,** 55 (1920), Grundrisse der speziellen Pathologie, Budapest 1951 (Ung.). — 2) **Ariel, I. M.,** Arch. Path. **27,** 25 (1939). — 3) **Ashworth, C. T., and Wallace, S. A.,** Arch. Path. **32,** 272 (1941). — 4) **Balogh, A.,** Orsós Festschrift, Debrecen 1930. — 5) **Bosse, M. D.,** Arch. Path. **35,** 898 (1943). — 6) **Cooke, H. A.,** Arch. Surg. **22,** 568 (1931). — 7) **Csesznekowa,** Zbl. Chir. (Ref.) **5,** 684 (1919). — 8) **Ehrlich,** (Harkow), zit. nach Abrikoszow. — 9) **Erös, G.,** Wien. klin. Wschr. **46,** 1119 (1933). — 10) **Erspamer, V.,** Anat. Anz **86,** 379 (1938). — 11) **Feyrter, F.,** Über diffuse endokrine epitheliale Organe. J. A. Barth, Leipzig 1938. — 12) Ders. u. **Unna, K.,** Virchows Arch. **298,** 187 (1936). — 13) **Gáspár, I.,** Am. J. Path. **6,** 515 (1930). — 14) **Grimes, O.,** and **Bell, G.,** Surg. Gynec. Obst. **88,** 317 (1949). — 15) **Hagemann, F.,** Z. Krebsforschg **16,** 404 (1919). — 16) **Hamperl, H.,** Virchows Arch. **266,** 509 (1927). — 17) **Jacobson, W.,** J. Path. Bact. **49,** 1 (1939). — 18) **Jankovich, L.,** Magy. Orv. Arch. **20,** 9 (1919) (Ung.). — 19) **Krompecher, E.,** Beitr. path. Anat. **65,** 79 (1919). — 20) **Kultschitzky, N.,** Arch. mikr. Anat. **49,** 7 (1897). — 21) **McLaughlin, E. F., Ciccone, E. F.,** and **Manning, V. R.,** Am. J. Surg. **80,** 64 (1950). — 22) **Marchand, F.,** Verh. dtsch. Path. **1907,** 115. — 23) **Masson, P.,** Am. J. Path. **4,** 181 (1928). — 24) **Milner, R.,** Dtsch. med. Wschr. **1,** 1190 (1910). — 25) **Mitchell, N.,** and **Diamond, B.,** Cancer **2,** 799 (1949). — 26) **Landboe-Christensen, E.,** Am. J. Med. Sc. **223,** 182 (1952). — 27) **Lunzenauer, K.,** Zbl. Path. **90,** 194 (1953). — 28) **Pautler, E. E.,** and **Scotti, T. M.,** Gastroenterology **17,** 88 (1951). — 29) **Porter, J. E.,** and **Whelan, C. S.,** Am. J. Cancer **24,** 343 (1939). — 30) **Oberndorfer, S.,** Frankf. Z. Path. **1,** 426 (1907). — 31) **Raiford, T. S.,** Am. J. Cancer **18,** 803 (1933). — 32) **Ritchie, G.,** and **Stafford, W. T.,** Arch. Path. **38,** 123 (1944). — 33) **Saltykow, S.,** Beitr. path. Anat. **54,** 559 (1912). — 34) **Schmidt, M. B.,** Münch. med. Wschr. **2,** 2250 (1911). — 35) **Schütz, O.,** Magy. Orv. Arch. **32,** 134 (1931) (Ung.). — 36) **Selberg, W.,** Virchows Arch. **306,** 467 (1940). — 37) **Stewart, M. J.,** and **Taylor, A. L.,** J. Path. Bact. **29,** 135 (1926). — 38) Ders., **Willis, R. A.,** and **De Saram, G. S. W.,** J. Path. Bact. **49,** 207 (1939). — 39) **Stout, A. P.,** Am. J. Path. **18,** 993 (1942). — 40) **Szappanos, M.,** Orvosok Lapja **3,** 3 (1947) (Ung.). — 41) **Versé, M.,** zit. nach Lunzenauer. — 42) **Willis, R. A,** Pathology of Tumors, Butterworth & Co., London 1948.

(Aus dem Pathologischen Institut des Heinrich-Braun-Krankenhauses Zwickau. Direktor: Prof. Dr. P. Heilmann.)

Beitrag zur kausalen und formalen Genese der Herzmißbildungen.

Von **Ernst Born.**

Mit 6 Abbildungen im Text.

Mißbildungen, insbesondere Herzmißbildungen, fanden lange Zeit nur wenig Interesse. Anatomisch waren sie durch die Arbeiten von Rokitansky, Mönckeberg, Herxheimer, Braus, Pernkopf und Wirtinger sowie Spitzer weitgehend in ihrer Morphologie, ihrer Onto- und Phylogenese geklärt. Die Kliniker standen ihnen resignierend gegenüber, vor allem die Chirurgen reizte ihr Gebiet wenig. Die Sachlage änderte sich, als die Entwicklung der Thoraxchirurgie es erlaubte, größere Eingriffe am Herzen auszuführen. 1937 unterband Groß zum erstenmal einen Ductus arteriosus, 1944 resezierte Crafoord in Schweden und Blalock in Amerika eine Aortenisthmusstenose. Die Entwicklung der modernen Untersuchungsmethoden der Röntgenologie, wie Herzkatheter und Angiogramm, es sei nur an die Arbeiten von Janker erinnert, ermöglichte eine Analyse der Strömungsverhältnisse im mißgebildeten Herzen und eine Verbesserung der Diagnosestellung.

Wie ausschlaggebend gerade die richtige Diagnosestellung für den Verlauf sein kann, zeigt der Fall von Schaede und Schoenmackers, bei dem es bei einer 27jährigen Frau nach Abbindung eines persistierenden Ductus arteriosus infolge Übersehens einer Aortenisthmusstenose nach 24 Stunden zum tödlichen Ausgang kam.

Auch auf anatomischem Gebiet erschienen jetzt neue grundlegende Arbeiten. Bredt und Doerr z. B. setzten die Analyse der Herzmißbildungen an einem großen Material fort, und eine große Anzahl von Veröffentlichungen befaßte sich mit der Teratogenese der Herzmißbildungen. Bevor wir unsere Fälle beschreiben, sei diese Frage kurz gestreift.

Sörensen (1951) führt folgende ätiologische Faktoren an: Fetale Infektionen, fetaler Nahrungsmangel, Intoxikationen, Sauerstoffmangel und Erblichkeit. Wilson und Warkany (1949) haben bei Ratten experimentell durch Vitamin-A-freie Kost 75% Mißbildungen erzielen können, unter denen 64% Herz- und Gefäßmißbildungen zeigten, die in Septumdefekten, Defekten des Aortenbogens und Störungen der Myokardentwicklung bestanden. Klebanow und Hegenauer (1951) fanden bei schweren chronischen Hungerzuständen eine Häufung von Mißbildungen, die die Normalzahlen um das Vierfache übertraf. Stieve (1952) gab seelische Belastungen mit ihrer nervös bedingten Eierstocksschädigung als Ursache für das Entstehen von Mißbildungen an. Büchner und seine Schule konnten nachweisen, daß neben genetischen Ursachen Zustände von Sauerstoffmangel mit folgender Hemmung der Nukleinsäure- und Proteinbildung für die Entstehung von Mißbildungen verantwortlich zu machen seien. Experimentell konnte er an Amphibienkeimen durch Aufzucht im Unterdruck typische Hemmungsmißbildungen erzielen, die den menschlichen fundamentalen Mißbildungen entsprachen. Durch gezielten Sauerstoffmangel (Bebrütung von Hühnerkeimen im Brutapparat bei 50% Sauerstoff für bestimmte Zeiten) konnte er beweisen, daß die Entwicklungsstörungen um so schwerer waren, je früher der Sauerstoffmangel einsetzte und daß bestimmte Fehlbildungen nur zu bestimmten Zeiten, dann aber mit Gesetzmäßigkeit auftraten. Bei den menschlichen Mißbildungen kann die Hypoxämie des Keimes durch falsche Nidation (Eileiter) oder durch Durchblutungsstörungen der Gebärmutterschleimhaut hervorgerufen werden, wobei neben Blutungen in der Schwangerschaft ein höheres Alter der Mütter eine Rolle spielt. Gallera (1951) untersuchte ebenfalls die Entwicklung von Hühnerembryonen in verschiedenen Gasgemischen. Er fand bei Aufzucht in reinem Sauerstoff keine Entwicklungsstörung, bei Sauerstoffmangel (7—10%) konnte er bei



der Hälfte der Embryonen die verschiedensten Mißbildungen erzielen, wie fehlenden Schluß der Neuralplatte, Omphalozephalie, und in etwa 12% Herzmißbildungen, vor allem Diplokardie. In reinem Stickstoff kam es zu keiner Differenzierung der Keimscheiben. Bei Aufzucht in 20—30% Kohlendioxyd resultierte ebenfalls eine schwere Entwicklungshemmung, und zwar vor allem des Mesoderms, während das Ektoderm sich bis zur Neuralplatte entwickeln konnte.

Stroink (1951) untersuchte den Einfluß von Äthylurethan auf die Teratogenese von Amphibienkeimen und führte die dadurch erzielten Mißbildungen auf Mitosehemmungen zurück, er fand weitgehend Übereinstimmung mit den durch Sauerstoffmangel hervorgerufenen. In einer Diskussionsbemerkung auf der Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Heidelberg 1951, deren eines Hauptthema die angeborenen Herzfehler waren, führt I. B. Mayer eine Hormon-Dysregulation der Mutter als Ursache für das Auftreten von Herzfehlern an. Er fand bei diabetischen Müttern eine Häufung von kongenitalen Herzfehlern bei deren Kindern und erwähnt Untersuchungen von Smith und Smith und White, die beim Diabetes einen erhöhten Choriongonadotropinspiegel mit Veränderung der Ausscheidung von Östrogenen im Urin fanden. Für die Thyreotoxikose konnte M. bei einer Serie von 49 verheirateten Frauen mit insgesamt 63 Kindern in 6% das Auftreten von Herzmißbildungen beobachten. Kloos spricht von einer Embryopathia diabetica und findet neben intrauterinem Fruchttod Lebensschwäche der Kinder, Hydrops und fetaler Erythroblastose (bei einem Fall eine starke zellige Infiltration undifferenzierter Zellen, die er als unreife Blutzellen auffaßt, zwischen den Muskelfasern der Herzkammer) schwere Fehlentwicklungszustände und faßt sie als Dyshormonosen auf. Bei diesen Störungen handelt es sich um Hypoxämien infolge Störung des Sauerstoffkohlensäureaustausches in der Plazenta. Er erwähnt ferner die Beobachtungen Ivanowskys aus der schweren Hungerperiode nach dem ersten Weltkrieg in Rußland, bei der es zu einer Häufung von Geburten mißgebildeter Früchte kam. Ingalls fand bei der Untersuchung mongoloider Kinder mit Herzmißbildungen (nach Engler haben 60% der mongoloiden Idioten einen Herzfehler), daß in der Vorgeschichte der Mütter diese häufig in der achten Embryonalwoche eine Blutung (spontan oder als versuchte Abtreibung) hatten. Das Alter der Mütter lag im Durchschnitt über 40 Jahre. Klebanow und Hegenauer fanden ein Ansteigen der Häufigkeit von Mißbildungen bei Frauen über 40 Jahren bis auf 2,43% gegenüber 0,93% in jüngeren Altersstufen. Klebanow führt die Ursache dafür auf Altersveränderungen am Eierstock zurück, während Büchner regressive Veränderungen der Gebärmutterschleimhaut mit daraus resultierendem Sauerstoffmangel dafür verantwortlich macht. Daß infektiöse Erkrankungen der Mütter in den ersten Schwangerschaftswochen zu einem Auftreten von Herzmißbildungen bei ihren Kindern führen können, zeigen die Beobachtungen von Gregg, der Defekte des Kammerseptums und offenen Ductus arteriosus bei Rubeolenerkrankungen der Mutter fand, und von Leary, der bei einer infektiösen Mononukleose der Mutter beim Kind einen schweren kongenitalen Herzfehler beobachtete.

Zusammenfassend kann man über diese Arbeiten sagen, daß im Schrifttum als Mißbildungsursache die Umweltschäden mehr in den Vordergrund gerückt sind und die genetischen Einflüsse zurücktreten. Die Mißbildungen sind vorwiegend Frucht-, nicht Keimschäden. Wir folgern ferner: Nicht das schädigende Agens, nur der Zeitpunkt seiner Einwirkung entscheidet über die Art der Mißbildung. Für Herzmißbildungen kann man diese „sensible Phase", wie sie Schinz nennt, für die Zeit zwischen dritter und achter Embryonalwoche annehmen, da die Verschmelzung der Herzantimeren in der dritten Schwangerschaftswoche beginnt und die Bildung der Herzsepten in der achten abgeschlossen ist. Das entspricht auch den Befunden Ingalls, der — wie schon oben erwähnt — Blutungen in der achten Embryonalwoche bei einem großen Teil der von ihm untersuchten Mütter von Mongoloiden fand. Für die Rubeolenembryopathien kann man den Kurven von Bourquin entnehmen, daß die Zeit für die Entstehung von Herzmißbildungen im Mittel in die 6,27., für Starbildung in die 5,18. und für Taubheit in die 8,86. Schwangerschaftswoche fällt. Je früher die Schädigung den Keim trifft, desto schwerer ist die Mißbildung. Hat der Keim ein bestimmtes Alter erreicht, das Alter, in dem seine Entwicklung abgeschlossen ist, kann er auf Umweltschäden nicht mehr mit Mißbildungen reagieren. Unser zweiter Fall zeigt aber, daß bei der Beurteilung der Entstehungsursache der Herzmißbildungen die genetische Keimschädigung nicht außer acht gelassen werden darf: von vier Kindern einer Mutter wiesen zwei Herzmißbildungen auf.

Nach dieser Abschweifung wollen wir nun drei Fälle von Herzmißbildungen bringen, die zur Klärung der angeborenen Herzfehler beitragen sollen.

Bei dem ersten (AS 37/53) handelt es sich um einen 8 Tage alten männlichen Säugling, dessen Leiche 51 cm lang war, 2860 g wog und der alle Zeichen der Reife aufwies. Die Mutter war bei der Geburt des Kindes 37 Jahre alt, die Schwangerschaft verlief normal. Es handelte sich um die erste Geburt. Fehlgeburten waren vorher nicht aufgetreten. Der Vater ist 40 Jahre

alt, die sozialen Verhältnisse in den letzten Jahren waren normal. Nach der Geburt bestand weder eine Asphyxie noch eine Blausucht. Der Säugling entwickelte sich gut und zeigte keine Auffälligkeiten. Unmittelbar vor dem Tode war das Kind noch gestillt worden, hatte kräftig getrunken und verstarb danach plötzlich. Neben der zu beschreibenden Herzmißbildung bestand nur eine allgemeine Blutfülle der Organe, sonst fanden sich keine weiteren Veränderungen. Bei der Sektion der Brustorgane, die im Zusammenhang mit den Halsorganen herausgenommen wurden, zeigte es sich, daß die Arteria pulmonalis nach Abgabe zweier Äste in beide Lungen kontinuierlich in die Aorta descendens überging, die Aorta ascendens nach rechts den Truncus brachio-cephalicus abgab und dann in zwei Gefäßen (linke Carotis communis, linke Subclavia) endete (Abb. 1). Der Bogenteil der Aorta fehlte völlig, erst nach sorgfältiger Präparation fand

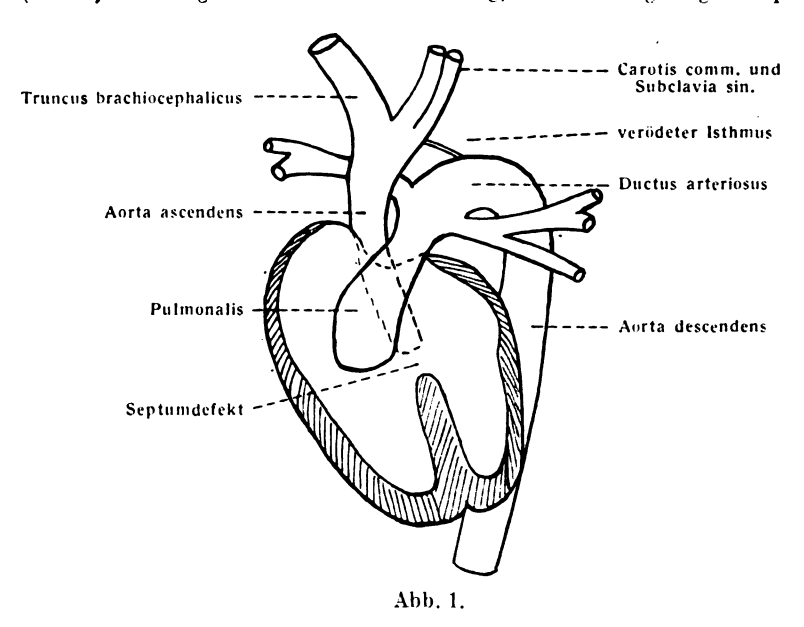


Abb. 1.

sich zwischen Aorta und Pulmonalis im Bindegewebe zwischen beiden oberhalb des Abganges des rechten Lungenastes ein eben noch sondierbares Gefäß von Stricknadeldicke mit deutlichem Endothel. Im Vorhofsseptum fand sich ein fünfpfennigstückgroßer ovaler, glatt begrenzter Defekt, im membranösen Teil des Septum interventriculare eine etwa zehnpfennigstückgroße längsovale Lücke. Die Aorta stand reitend über diesem Defekt, sie maß an dieser Stelle aufgeschnitten 1,0 cm, die an gewöhnlicher Stelle abgehende Pulmonalis 2,1 cm. Die Taschenklappen an beiden Gefäßen waren dreiklappig, aus der Aorta entsprangen an gewöhnlicher Stelle aus den Taschenklappensinus die Kranzgefäße, die in ihrem Verlauf keine Abweichungen aufwiesen. Die Muskulatur der rechten Kammer war deutlich stärker als die der linken (0,6 zu 0,4 cm), beide Kammern waren gleich weit. Die Segelklappen wiesen keine Besonderheiten auf. Das Herz zeigte deutlich konische Form und wog fixiert 28 g. Der Querdurchmesser betrug 3,5 cm, die Länge des Herzens von der Spitze bis zur Kranzfurche 4 cm. die Kammerlänge (Klappenansatz-Spitze) rechts 2,6 cm, links 3,5 cm. Die Kranzfurche lag im oberen Drittel der gesamten Herzlänge.

Es handelt sich bei dieser Mißbildung um eine extreme Isthmusstenose, bei der die Aorta descendens die Fortsetzung der Arteria pulmonalis bildet und nur die obere Körperhälfte ihr Blut aus der Aorta erhält, die Versorgung der unteren ausschließlich über den Ductus arteriosus durch die Pulmonalis erfolgt. Das oben beschriebene dünne Gefäß zwischen Aorta und Pulmonalis muß als der völlig obliterierte, praktisch funktionslose Isthmus der Aorta angesehen werden, der Bogenteil der Pulmonalis als der Ductus arteriosus. Fälle derartiger Mißbildungen sind überaus selten. Mönckeberg führt einen von Herxheimer sezierten und von Kohl beschriebenen Fall an, bei dem allerdings zwischen Aorta und Pulmonalis keinerlei Verbindung bestand. Er erwähnt, daß bislang in der Literatur im ganzen nur acht Fälle derartiger Mißbildungen bekanntgeworden seien. Doerr beschreibt 1943 das Herz eines Neugeborenen, bei dem ebenfalls der Ductus die Fortsetzung der Pulmonalis bildete und keine Verbindung zur Aorta bestand. Herzog berichtet 1948 über einen analogen Fall, der das Kind einer 43jährigen Frau betraf, das am siebenten

Tag nach der Geburt verstarb; auch bei ihm bildete der Ductus die Verlängerung der Pulmonalis und die Verbindung zur Aorta descendens. Die linke Subclavia entsprang an der Einmündungsstelle des Ductus aus diesem Gefäß. Es wurde hier also nur die rechte obere Extremität und der Kopf aus der Aorta versorgt. Es handelte sich um eine echte Agenesie der Aorta.

Die linke Subclavia entspringt während der normalen Entwicklung aus der Aorta descendens unterhalb der Einmündungsstelle des Ductus arteriosus und wandert im Laufe der weiteren Entwicklung am Aortenbogen aufwärts bis neben die Carotis communis hin. Der Abgang der Subclavia aus dem Duktusanteil der Pulmonalis ist also in diesem Fall der Beweis für die primäre Agenesie des Aortenbogens.

Der Fall von Kohl, Doerr und uns ist im Gegensatz dazu als Atresie bzw. Hypoplasie des Isthmus der Aorta aufzufassen, da alle brachiozephalen Gefäße aus der Aorta ascendens entspringen. Das von uns beschriebene Herz nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als bei ihm die wenn auch funktionsuntüchtige Verbindung gefunden wurde, die als Isthmus der Aorta anzusprechen ist. Da die Taschenklappen und die Abgänge der Kranzgefäße regelrecht angelegt sind, kann eine Septumdeviation als Entstehungsursache ausgeschlossen werden, und es ist als Wachstumshemmung aufzufassen (Doerr). Bredt (1950) unterscheidet, auf die Einteilung der Aortenisthmusstenosen von Mönckeberg zurückgehend, fetale und postfetale Stenosen und will mit dieser Einteilung nicht nur eine morphologische Differenzierung geben, sondern gleichzeitig die Genese klären. Die Stelle der fetalen Stenose, der Aortenabschnitt zwischen der linken Subclavia und der Einmündung des Ductus arteriosus, ist infolge der fetalen Kreislaufverhältnisse als „Pendelstrecke" für das Blut anzusehen, funktionell wird sie weniger beansprucht als die anderen Aortenabschnitte und neigt daher zu Hypoplasien. Die postfetale Stenose dagegen sitzt tiefer, direkt an der Einmündungsstelle des Ductus und entsteht durch Übergreifen thrombotischer oder entzündlicher Vorgänge auf die Aortenwand bei dessen Obliteration. Hierfür gibt der folgende, sehr instruktive Fall von Dietrich (1947) ein Beispiel:

Es handelt sich um einen seit seinem 18. Lebensjahr herzkranken 68jährigen Mann, der an akutem Herzversagen starb. Bei der Obduktion fand sich eine Isthmusstenose, auf die sich eine Mesaortitis aufgepfropft hatte, die zu einem völligen Verschluß führte. Ein Kollateralkreislauf von der Subclavia zum Bogenteil der Aorta dicht hinter der Stenose hatte das Leben bis zu dem hohen Alter von 68 Jahren erhalten. Der Ductus arteriosus war völlig verödet, der Bogenteil der Aorta war dicht unterhalb des Abganges der linken Subclavia trichterförmig eingeknickt und mit dem Ligamentum arteriosum verlötet. Hier hatte sich die Mesaortitis lokalisiert und das Lumen des abgeknickten Gefäßes völlig verschlossen. In diesem Fall ist das Entstehen der Stenose mit der Verödung des Ductus arteriosus nach der Geburt zu erklären und auf eine Zugwirkung infolge übertriebener Narbenschrumpfung mit folgender Abknickung der Aorta zurückzuführen. Die Mesaortitis fand in dem schlecht ernährten abgeknickten Gefäßteil günstige Bedingungen zur Lokalisierung und verschloß diesen völlig. Da dieser Verschluß aber langsam vor sich ging, konnte sich ein Kollateralkreislauf ausbilden.

Die Strömungsverhältnisse unseres Falles sind folgende: Das venöse Blut aus den Hohlvenen mischt sich im rechten Vorhof mit dem Blut des linken (offenes Foramen ovale) und fließt in die rechte Kammer. Von dort strömt es über die Pulmonalis und den Ductus in die Aorta descendens, versorgt die untere Körperhälfte und hat vorher Blut über die Lungenäste in den kleinen Kreislauf abgegeben. In der rechten Kammer hat es sich zum Teil mit dem Blut aus der linken vermischt (Septumdefekt). Das arterialisierte Blut aus den Lungen fließt über den linken Vorhof und die linke Kammer in die Aorta, hat sich aber vorher mit dem venösen Blut aus dem rechten Herzen vermischt. Beide Gefäße, Aorta wie Pulmonalis, führen also Mischblut, wobei die obere Körperhälfte sauerstoffreicheres Blut als die untere erhält. Die Hypertrophie der rechten Kammer ist aus der Mehrbelastung durch die Mitversorgung der unteren Körperabschnitte zu erklären. Bei Beginn des extrauterinen Lebens kam es zu einem Versagen des Herzens, das sich an die ungewohnten Kreislaufverhältnisse nicht anpassen konnte. Der die Mutter und Pflegerin völlig überraschende Tod des Kindes unmittelbar nach dem kräftigen Trinken ist ein typisches Vorkommnis. Der Saugakt stellte für das mißbildete Herz die Überschreitung des Belastungsniveaus dar, wie wir ja auch häufig bei plötzlichem Tod von Erwachsenen mit Herzfehlern oder Coronarveränderungen das Eintreten dieses Ereignisses unmittelbar nach dem Einnehmen einer

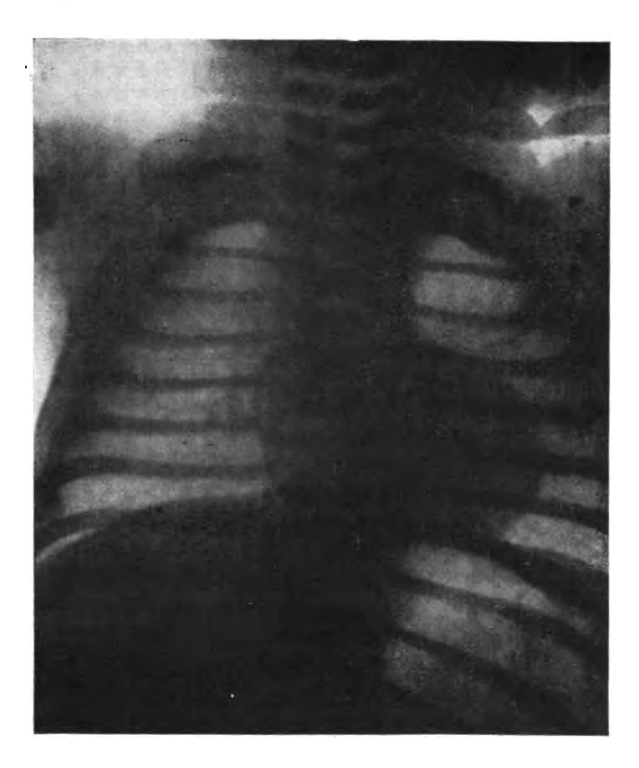


Abb. 2.

Mahlzeit infolge der Füllung des Magens und dem daraus resultierenden Hochdrängen des Zwerchfelles sehen. So genügte hier die Anstrengung des Saugens, verbunden mit der starken Magenfüllung, um den plötzlichen Tod des Säuglings herbeizuführen.

Bei unserem zweiten Fall handelt es sich um das vierte Kind einer 31jährigen Mutter. Von den Geschwistern ist ein Kind tot geboren. Als Todesursache wurde starke Blausucht angegeben, der Verdacht auf einen angeborenen Herzfehler liegt also auch bei diesem Geschwister nahe. Die Mutter ist während der Schwangerschaft nicht krank gewesen, die sozialen Verhältnisse in den letzten Jahren vor der Geburt waren geordnet, der 28jährige Vater gesund. Erbkrankheiten in der Familie sind nicht bekannt. Die Geburt fand im neunten Schwangerschaftsmonat statt, das Geburtsgewicht betrug 3890 g. Das Kind wurde wegen starker Blausucht in ein Kinderkrankenhaus[1]) eingewiesen. Bei der Aufnahme bestand eine schwere allgemeine Zyanose, die Atmung war wechselnd im Tempo, teilweise schnappend, der Puls beschleunigt, das Herz nach links verbreitert. Die Herztöne waren rein, über allen Lungenabschnitten bestand verschärftes Atmen. Die Thoraxaufnahme (Abb. 2) zeigte ein linksbetontes Herz von liegender Eiform.

Die Sektion (AS 68/53) ergab folgendes:

60 cm langer männlicher Säugling mit allen Zeichen der Reife, starke allgemeine Blausucht. Außer der Mißbildung fanden sich Harnsäureinfarkte in den Nieren, sonst kein krankhafter Befund. Das Herz (Abb. 3) ist von ausgesprochen kugeliger Gestalt, unter dem Epikard

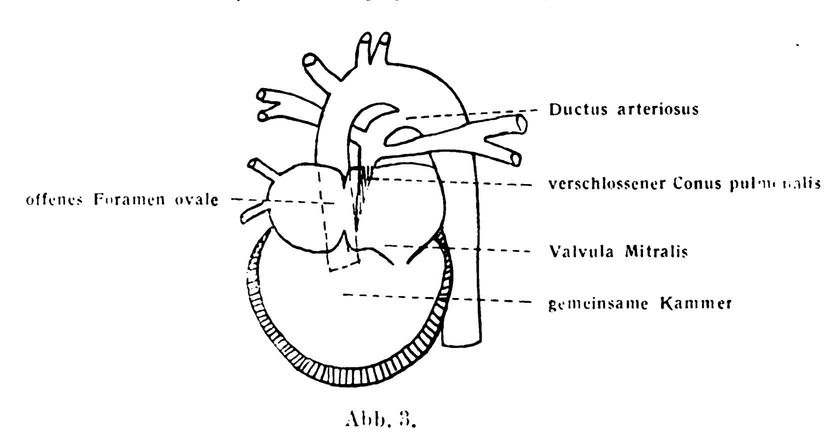


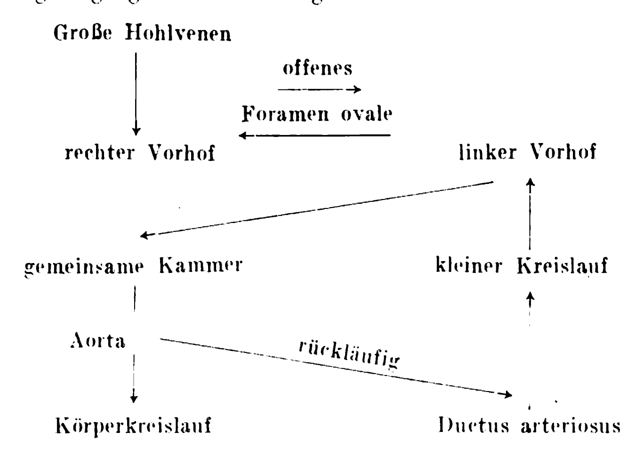
Abb. 3.

1) Wir danken dem Leiter des Kinderkrankenhauses Lichtenstein, Herrn Dr. med. Schmidt, für die freundliche Überlassung der Krankenpapiere und der Röntgenaufnahme.

der linken Kammer zeigen sich vereinzelte punktförmige Blutaustritte. Der Querdurchmesser beträgt 4,2 cm, die Kammerlänge 4 cm. Es findet sich nur eine einzige Herzkammer, die Kammerscheidewand fehlt. Darüber liegen zwei gleich große, durch ein weit offenes Foramen ovale verbundene Vorhöfe. Die Tricus pidalis fehlt, zwischen rechtem Vorhof und der rechten Kammer besteht keinerlei Verbindung. Die Aorta ist nach rechts verschoben, ihre Ausflußbahn ist breit. Die Pulmonalis entspringt mit einem schmalen Trichter, dessen Öffnung verschlossen ist und hinter die Aortenwurzel zu liegen kommt. Der Ductus arteriosus ist weit offen und liegt an gewöhnlicher Stelle. Die Mitralis weist am vorderen Segelrand einige mohnkorngroße Knötchen (Klappenhämatome) auf, die Aortentaschenklappen entlassen an gewöhnlicher Stelle die Kranzgefäße, die in ihrem Verlauf keine Abweichungen aufweisen. Die Wandstärke der einzigen Kammer beträgt überall 0,6 cm, sie ist also gering verdickt, das Endokard ist glatt und frei von Blutungen, die Herzvenen münden an gewöhnlicher Stelle, der rechte Vorhof ist stark erweitert. Es handelt sich also bei unserem zweiten Fall um ein Cor triloculare biatriatum mit Atresie der Arteria pulmonalis.

Die Stenose der Pulmonalis ist eine der häufigsten und längst bekannten Herzmißbildungen (Chemineau 1699). In einer Statistik von Abbot finden sich unter 1000 Fällen von angeborenen Herzfehlern 110 Pulmonalstenosen, dagegen nur 35 Aortenstenosen und Atresien. Spieler fand unter 122 Fällen 24 Pulmonal- und 2 Aortenstenosen. Der völlige Verschluß ist sehr viel seltener; er kann, wie in unserem Fall, den Konusanteil betreffen oder auch höher sitzen und kommt fast nie isoliert vor. Meist ist er von einem Septumdefekt begleitet, der häufiger über als unter dem Hauptstamm des Reizleitungssystems liegt. Ein völliges Fehlen des Septums, wie in unseren Fall, ist selten. Die Aorta ist immer nach rechts verschoben und entspringt bei Erhaltenbleiben von Septumresten „reitend" aus beiden Kammern.

Der Füllungsvorgang findet nach folgendem Schema statt:



Es findet also eine Mischung von arterialisiertem und venösem Blut in den Vorhöfen statt, der Körper erhält nur Mischblut, daher die starke Zyanose. Der Lungenkreislauf wird von der Aorta durch den Ductus arteriosus rückläufig gespeist. Derartige schwere Mißbildungen sind nur einige Tage lebensfähig.

Der Entstehungsmechanismus für die Aorten- und Pulmonalstenose ist gleich, nur stehen beide am entgegengesetzten Ende der Entwicklungsreihe. Rokitansky und Mönckeberg erklären sie als isolierte Septumdeviation, Spitzer phylogenetisch als Bulbus-Truncus-Detorsion, also als Stehenbleiben auf der Stufe des Reptilienherzens. Bredt führt die Verödung des einen Gefäßes auf antimerale atrophische Prozesse zurück. Doerr bezeichnet die Atresien als „Pseudotruncus" und erklärt sie durch „eine primäre Unterentwicklung oder durch sekundäre Atrophie mit konsekutivem Schwund einer Antimere von Bulbus und Truncus" und schließt sich damit der Bredtschen Anschauung an. Es kann nun einmal die aortale und einmal die pulmonale Hälfte des Truncus atrophieren, das zurückbleibende Gefäß ist im ersten Fall die Pulmonalis, im letzteren die Aorta.

Doerr stellt eine Entwicklungsfolge auf: Vom normalen Herzen ausgehend über die Pulmonalstenose bei geringerem Ausmaß der atrophierenden Vorgänge zum aortalen

Pseudotruncus mit Pulmonalatresie und auf der andern Seite der Reihe über die Aortenstenose zum pulmonalen Pseudotruncus und damit zur Aortenatresie. Für unseren zweiten Fall schließen wir uns der eben besprochenen „Pseudotruncustheorie" Doerrs an, während wir für den ersten, hierbei wieder Doerr folgend, eine primäre Herzmißbildung annehmen. Der Befund von sogenannten Klappenhämatomen an den Mitralsegeln spricht nicht für das Vorliegen embryonal-entzündlicher Prozesse, da es sich bei ihnen um abgeschnürte intertrabekuläre Räume handelt, die in etwa 60% bei Neugeborenenherzen an den Segelklappen im Bereich der Sehnenfädenansätze gefunden werden und mit entzündlichen Vorgängen nichts zu tun haben. Ebenfalls sprechen nicht dafür die subepikardialen Blutungen, die sich bei Stauungen und bei Tod durch Ersticken häufig finden, hier auch mit auf die angewandten Herzmittel mit der daraus resultierenden Blutdruckerhöhung zurückzuführen sind.

Unser letzter Fall (AS 156/1953) ist nun in seinem Entstehungsmechanismus anders zu erklären:

Der 17 Tage alte Säugling wurde eines Morgens, nach bisher völlig normal verlaufender Entwicklung tot im Bett gefunden. Die 29jährige Mutter hatte vor 8 Jahren ein gesundes Kind geboren, die Schwangerschaft verlief normal, ohne Blutungen oder durchgemachte Infektionskrankheiten, bei der Geburt gab es keine Schwierigkeiten. In der Vorgeschichte der Eltern kommen keine Belastungen vor. Die zur Klärung der Todesursache vorgenommene Verwaltungssektion ergab folgenden Befund: 3300 g schwerer und 54 cm langer weiblicher Säugling. Blasse Hautfarbe. Das Herz ist im allgemeinen als sehr groß anzusprechen (fixiert 68 g), es zeigt eine konische Form. Das Epikard weist einige spritzerförmige, zum Teil konfluierende Flecke auf. Der Abgang der Aorta ist hochgradig verengt, so daß gerade noch eine feine Sonde hindurchgeht. Oberhalb der Stenose ist der Anfangsteil der Aorta ascendens buchtig ausgewölbt, der Ductus arteriosus ist weit offen. Die brachiozephalen Gefäße entspringen an gewöhnlicher Stelle und weisen in ihrem Verlauf keine Besonderheiten auf. Die Aortenklappen (Abb. 4) sind verwachsen und im einzelnen nicht mehr voneinander zu trennen, der schmale freie Rand meist polypöse Verdickungen auf, und in diesem Bereiche besteht die oben beschriebene Stenose. Der Abgang der Kranzgefäße ist durch die Verengerung des Aortenostiums schlitzförmig, beide Gefäße entspringen aber an gewöhnlicher Stelle und nehmen den normalen Verlauf. Die Muskulatur des linken Ventrikels ist hochgradig verdickt (1,3 cm). Unterhalb der Aortenklappen findet sich eine daumennagelgroße umschriebene weißliche Verdickung der Herzinnenhaut. Die Mitralsegel zeigen an ihrem Rand ebenfalls polypöse Verdickungen, die Sehnenfäden sind teils verdickt, teils miteinander verwachsen. Der linke Vorhof imponiert als eng, der rechte ist stark erweitert, das Foramen ovale weit offen. Die Tricuspidalis zeigt gewöhnlichen Bau, ihre Segel und Sehnenfäden sind zart, die rechte Kammer ist bei einer Wandstärke von 0,6 cm stark dilatiert.

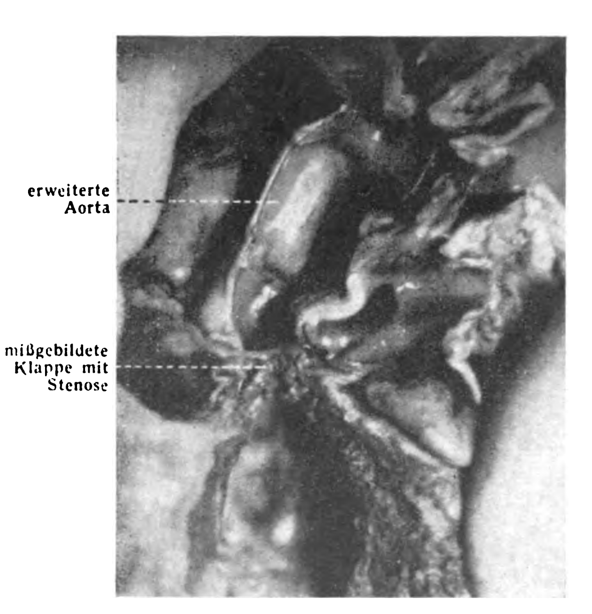


Abb. 4.

Mikroskopischer Befund:

Aortenklappen: Das Endothel fehlt an einigen Stellen, an anderen ist es aufgelockert, zum Teil zweischichtig, wobei die Kerne die sonst übliche Lage parallel zur Oberfläche verlieren und schräg stehen. Hin und wieder finden sich in den Buchten feine Fibrinauflagerungen. Das subendotheliale Gewebe ist gequollen, so daß flache, warzenförmige Erhabenheiten entstehen. In diesem Gewebe liegen spindel- und sternförmige Bindegewebszellen, dazwischen ein zartes Faserwerk, das zum größten Teil bei der van-Gieson-Färbung braungelb erscheint, nur wenige Fasern zeigen durch fuchsinrote Färbung die Kollagenreaktion. Es besteht eine Vaskularisation mit zahlreichen neugebildeten Gefäßsprossen. Entzündung im Sinne einer zelligen Exsudation ist nirgends festzustellen (Abb. 5). Die Aorta zeigt zwischen vorwiegend elastischen, kernarmen

Fasern spärlich kollagene Fasern. Eine feine elastische Membran bildet den Abschluß gegen das Lumen. Entzündliche Veränderungen fehlen auch hier völlig.

Die Mitralklappen zeigen warzenartige Bildungen, die stark vaskularisiert und locker mit zarten Bindegewebsfäserchen durchsetzt sind. Das Endothel ist einschichtig und überall erhalten, zum Teil mit Fibrin bedeckt.

Der Herzmuskel ist frei von entzündlichen Veränderungen und Schwielen. Es besteht eine starke Blutfülle.

Die Endokardverdickung (Abb. 6) zeigt kernreiches, elastisches Grundgewebe und dazwischen in welligen Zügen kollagene Fasern. Das Endokard ist überall zart, das Epikard desgleichen.

Die Kranzgefäße zeigen keine Wandveränderungen. Zwischen dem Sinus coronarius und der Hinterwand des rechten Vorhofes finden sich einige Ganglienzellen und daneben zahlreiche Nervenstämme.

Die Lunge zeigt verbreiterte Alveolarsepten, die vorwiegend rundzellig infiltriert sind und daneben Atelektasebezirke. Es besteht eine starke Hyperämie; die Gefäße sind frei von Veränderungen im Sinne einer Endangitis.

Leber, Milz und Nieren sind stark gestaut.

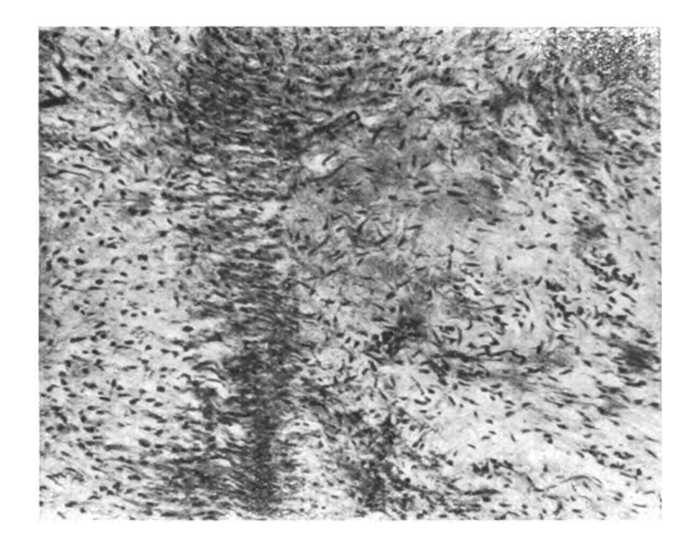


Abb. 5.

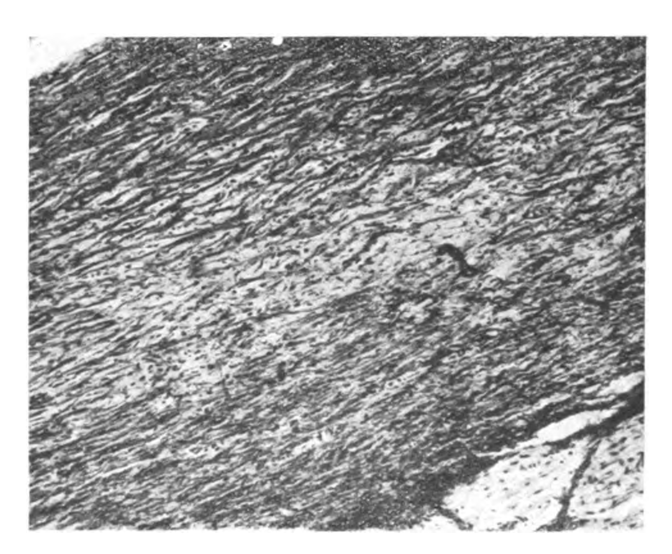


Abb. 6.

Wir glauben unseren letzten Fall als Folgezustand einer sogenannten fetalen Endokarditis auffassen zu müssen, wenn er auch nicht allen dafür gestellten Bedingungen, wie Nachweis von Restzuständen nach Entzündung am Herzmuskel (B. Fischer) oder Vorliegen entzündlicher Veränderungen an anderen Organen (Bredt), entspricht. Das Beweisende für uns ist einmal das Fehlen anderer Bildungsfehler am Herzen (Rauchfuß), dann der Abgang der Kranzgefäße, die zwar durch die geschrumpften Klappen nur schlitzförmig, aber an völlig regelrechter Stelle aus den Taschenklappensinus entspringen und normal verlaufen, so daß auf eine ursprünglich regelrechte Anlage von drei Taschenklappen geschlossen werden muß und endlich die Veränderungen an den Klappen selbst. Diese fassen wir als „fibrinoide Degeneration" im Sinne Klinges auf und führen sie auf allergische Vorgänge als Reaktion auf Toxin- oder Viruseinwirkungen vom mütterlichen Kreislauf her zurück. Wir reihen also die fetale Endokarditis in die Gruppe der rheumatisch-allergisch bedingten Erkrankungen ein, das heißt der Erkrankungen, die nach Ricker auf Kreislaufstörungen der terminalen Strombahn zurückzuführen sind. Als auslösende Noxe spielen Toxineinwirkungen eine Rolle. Es kommt dabei über Gefäßstasen in den

basalen Randschlingen der Klappen zu Nekrosen, zu Neubildung von Kapillarsprossen und endlich zu einem regellosen Umbau der Klappen mit deren Schrumpfung und Verschmelzung, so daß zuletzt, wie in unserem Fall, die Klappen nicht mehr voneinander zu isolieren sind. Amschler hat im einzelnen diesen Entstehungsmodus zu klären und zu beweisen versucht. In diesem Sinne sind auch die Fälle von McDonald und Panini zu deuten, die bei luetischen Müttern fetale Endokarditiden beobachteten, der erstere bei einem 17 Tage alten Negerjungen, der letztere bei einer männlichen Totgeburt. Engels schließt in seinem Referat in Düsseldorf 1947 echte Entzündungen als Ursache aus und erklärt die fetale Endokarditis und die Myokardfibrose als durch eine „anatomisch nicht faßbare, funktionelle Andersartigkeit der Kreislaufverhältnisse“ bedingt, ohne jedoch daraus weitere Schlußfolgerungen zu ziehen. Torp findet ebenfalls bei seinen Fällen keine Zeichen einer entzündlichen Reaktion. Wir können also die fetalen Endokarditiden in zwei Gruppen einteilen, einmal in die relativ wenigen Fälle, in denen sich Reste von noch bestehenden oder abgelaufenen Entzündungen am Myokard finden lassen und in die große Gruppe aller der Fälle, bei denen bis auf die veränderten, aber entzündungsfreien Klappen das Herz frei von Entzündungen ist. Für diese Gruppe finden wir in der Rickerschen Theorie eine befriedigende Erklärung. Daß, wie in unserem Fall, der Nachweis einer Erkrankung der Mutter in den ersten Schwangerschaftswochen nicht immer geführt werden kann, liegt daran, daß auch für die Mutter ganz banale, unbeachtet gebliebene Erkrankungen allergisierend auf den Föt wirken können, wie ja auch beim Rheumatismus das allergisierende Moment nicht immer nachgewiesen werden kann.

Zusammenfassung.

Es werden drei angeborene Herzfehler beschrieben, die ihrer Morphogenese nach voneinander zu trennen sind. Es handelt sich im ersten Fall (Isthmusstenose der Aorta) um eine primäre Herzmißbildung an einer Stelle, die infolge der fetalen Strömungsverhältnisse zu Mißbildungen präformiert ist, im zweiten Fall (Pulmonalstenose) um eine einseitige Hypoplasie eines antimeren Segmentes. Beide Fälle sind als Vitia primae formationis aufzufassen. Der Entstehungsmechanismus des dritten Falles (Aortenstenose) ist ein anderer. Bei ihm liegt ein ursprünglich normal ausgebildetes Herz vor, bei dem es durch eine sogenannte fetale Endokarditis infolge Schrumpfung der veränderten Klappen sekundär zu einem Klappenfehler kam. Wir möchten daher die fetale Endokarditis als eine „rheumatisch“ bedingte allergische Reaktion im Sinne Klinges auffassen und sie dazu nach der Rickerschen Theorie durch Störungen in der terminalen Strombahn erklären.

Literatur.

1) **Abbot,** zit. nach Hochrein, M. — 2) **Amschler, H.,** Frankf. Z. Path. **57,** 84 (1943). — 3) **Bourquin, I. B.,** zit. nach Schinz. — 4) **Braus, H.,** Anatomie des Menschen, Bd. 2, Berlin 1924; Bd. 4, Berlin 1940. — 5) **Bredt, H.,** Virchows Arch. **296** (1936). Verhandlungsbericht Kinderärztetagung. Leipzig 1950. — 6) **Büchner, Fr.,** Allg. Path., Berlin 1950; Nervenarzt **310** (1948); Klin. Wschr. **26,** 38 (1948); Med. Klinik **47,** 605 (1952). — 7) **Derra, E.,** Ärztl. Wschr. **5,** 937 (1950). — 8) **Dietrich, A.,** Frankf. Z. Path. **59,** 398 (1948). — 9) **Doerr, W.,** Virchows Arch. **310** (1943); Ärztl. Wschr. **4,** 293 (1949); Mschr. Kinderheilk. **100,** 107 (1952). — 10) **Engels,** Zbl. Path. **84,** 290 (1948). — 11) **Gallera, I.,** Acta anatomica **9,** 549 (1951). — 12) **Gregg, N. Mc A.,** zit. nach Klebanow (1950). — 13) **Herzog, W.,** Frankf. Z. Path. **59,** 454 (1948). — 14) **Herxheimer, G.,** Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße, in: Schwalbe, Morphologie der Mißbildungen, Bd. 3 (1907). — 15) **Hochrein, M.,** Herzkrankheiten, Bd. 1, Dresden u. Leipzig 1942. — 16) **Hueck, W.,** Morph. Path., Leipzig 1937. — 17) **Ingalls, Th. H.,** zit. nach Büchner (1952). — 18) **Klebanow, D.,** u. **Hegenauer, H.,** Med. Klin. **45,** 1198 (1950); Zbl. Gynäk. **73,** 50 (1951). — 19) **Kloos, K.,** Med. Wschr. **29,** 557 (1951). — 20) **McDonald, R. H.,** Ber. Allg. u. spez. Path. **10,** 60 (1951). — 21) **Mönckeberg, I. G.,** Die Mißbildungen des Herzens (1924), in: Henke-Lubarsch, Handb. d. spez. path. Anat, Bd. 2. — 22) **Panini, F.,** Ber. Allg. u. spez. Path. **12,** 84 (1952). — 23) **Pernkopf, E.,** u. **Wirtinger, W.,** Virchows Arch. **295** (1935). — 24) **Sörensen, K.,** Nord. Med. **46,** 1399 (1951). — 25) **Spieler,** zit. nach Hochrein. — 26. **Spitzer, A.,** Virchows Arch. **248** (1923). — 27) **Stieve, H.,** Verh. anat. Ges. (1951); Zbl. Path. **89,** 180 (1952). — 28) **Stroink, H. H.,** Roux', Arch. **145,** 125 (1951). — 29) **Schaede, A.,** u. **Schoenmackers, I.,** Cardiologia **17,** 234 (1950). — 30) **Schinz, H. R.,** u. **Gloor, H.,** Dtsch. med. Wschr. **75,** 911 (1950). — 31) **Torp, K. H.,** Ber. Allg. u. spez. Path. **13,** 51 (1952). — 32) **Wilson, G. J.,** u. **Warkany, J.,** Ber. Allg. u. spez. Path. **6,** 398 (1950).

(Aus der Pathologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg, Hamburg-Langenhorn. Leiter: Prof. E. Laas.)

Chronische gonorrhoische Spondylitis.

Von **Werner Buske** (ehem. Volont.-Ass. des Institutes).

Mit 1 Abbildung im Text.

Für die im Gefolge verschiedener Infektionskrankheiten auftretenden Wirbelentzündungen hat Quincke den Begriff „Spondylitis infectiosa" geprägt. Für das Verständnis dieses Krankheitsbildes sind Fraenkels Arbeiten von größter Wichtigkeit. Nach Fraenkel treten bei den verschiedensten Infektionskrankheiten kleine, sich bis zu erkennbaren Nekrosen steigernde Veränderungen des Markes auf, die fortschreitend zur Zerstörung der Wirbelarchitektur und den damit zusammenhängenden Folgezuständen führen.

Die Spondylitis infectiosa, die nach Hahn 2% aller eitrigen Knochenmarksentzündungen ausmacht, ist im Laufe der letzten 5 Jahrzehnte in größerem Umfange beschrieben worden, wobei im einzelnen die Erreger fast aller bekannter Infektionskrankheiten, wenn auch verschieden häufig, nachgewiesen wurden. Allerdings stehen den zahlreichen Veröffentlichungen über akute Osteomyelitis der Wirbelsäule nur wenige chronisch verlaufende Fälle gegenüber. Exakte Angaben über die anteilmäßige Häufigkeit einzelner Erregergruppen waren in dem mir zugänglichen Schrifttum nicht zu finden. In den weitaus meisten Fällen sind aber Staphylokokken für die Erkrankung verantwortlich zu machen (Schmorl und Junghanns). Seltene Spondylitiden sind u. a. solche nach Abortus (Genscher), Diphtherie (Fraenkel), Malaria (Radt). Einzelbeobachtungen berichten weiterhin über Spondylitis bei Neugeborenen durch Mastitis der Mutter (Reye) und in ganz seltenen Fällen nach Gonorrhöe (Genscher). Die Tatsache der außergewöhnlichen Seltenheit einer gonorrhoischen Spondylitis gab uns Veranlassung, den vorliegenden Fall zu veröffentlichen.

Anamnese: A. J., 65 Jahre, männlich (Sekt.-Nr. 652/52).

Der Patient aquirierte mit 21 Jahren (1910) eine Lues und Gonorrhöe. Die Lues wurde mit Einreibungen, die Gonorrhöe mit lokalen Einspritzungen behandelt. 1928 Gehverschlechterung, daraufhin Malariakur. In der Folgezeit blitzartige schneidende Schmerzen im Abdomen. Ständiger Gewichtsverlust, seit mehreren Jahren Bettlägerigkeit.

Zur Aufnahme gelangt ein maximal kachektischer Patient, der nicht mehr gehfähig ist und das Bild einer klassischen tabischen Kachexie mit entsprechenden serologischen und neurologischen Befunden bietet. Allein eine Senkungsbeschleunigung von 106/125 paßt nicht in dieses Krankheitsbild. Wegen des elenden Allgemeinzustandes mußte jedoch auf jede weitere Diagnostik verzichtet werden.

Bei der Sektion findet sich an Stelle einer normal geformten Lendenwirbelsäule ein etwa doppeltfaustgroßes unförmiges Knochenkonglomerat, davon ausgehend ein gänseeigroßer Senkungsabzeß im linken Musc. psoas, ein handtellergroßer subkutan über dem Kreuzbein. Ein Längsschnitt durch die Wirbelsäule zeigt vollständige Einschmelzung des 2. Lendenwirbelkörpers und partielle des 1. (s. Abb.). In der Einschmelzungshöhle eitriger Inhalt. Die benachbarten Wirbel sind stark deformiert, es finden sich grobe Hyperostosen mit Eburnisierung an benachbarten Wirbelkörpern, -bögen und Dornfortsätzen neben Synostosen der unteren Lendenwirbel. An Stelle der Bandscheiben zwischen Th 12 — L 1 und L 5 — S 1 sind nur noch schmale Spalten vorhanden.



Bakterioskopischer Befund (Abstrich aus dem Abszeß): Keine säurefesten Stäbchen: mäßig zahlreiche gramnegative Diplokokken, oft intrazellulär, vom Aussehen der Gonokokken.

Mikroskopischer Befund des Gewebes aus der Abszeßwand: Narbengewebe mit herdförmiger Siderinpigmentablagerung, an der Innenseite begrenzt von leukozytenhaltigem Granulationsgewebe mit grobbalkiger Fibrinabscheidung und fibrinoiden Nekrosen.

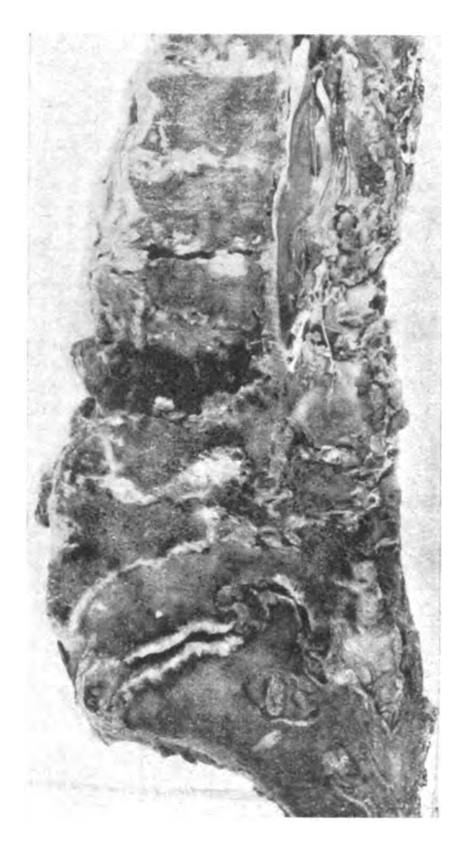


Abb. 1.

Wir haben es im vorliegenden Fall mit einer gonorrhoischen Spondylitis zu tun, die sich wahrscheinlich über einen Zeitraum von 40 Jahren erstreckte. Für die lange Dauer des Leidens sprechen die hochgradigen sklerosierenden Veränderungen an der Lendenwirbelsäule: klinische Symptome fehlen völlig, wenn man die vor Jahren aufgetretenen gelegentlichen blitzartigen Schmerzen im Abdomen nicht als solche deuten will, die aber ebensogut tabische Krisen gewesen sein können; die Tabes könnte die Spondylitis verdeckt haben. Eine gonorrhoische Infektion zu einem späteren Zeitpunkt als dem eingangs erwähnten konnte anamnestisch ausgeschlossen werden. Erwähnt sei noch, daß das Rückenmark — das im übrigen eine fortgeschrittene Entmarkung der Hinterstränge aufwies — im vorliegenden Fall von der Spondylitis nicht in Mitleidenschaft gezogen wurde.

In dem mir zugänglichen Schrifttum finden sich außer einer Arbeit neueren Datums von Genscher, der einen Fall von akuter Spondylitis infectiosa des 3. Halswirbels nach Gonorrhöe bei einem 21jährigen Mädchen beschreibt, nur zweimal unvollständige Angaben über gonorrhoische Spondylitis. Einmal will Hellner einem solchen Fall im Schrifttum begegnet sein, ein zweites Mal werden Fraenkel und Radt zitiert, die nach Schmorl und Junghanns einen Fall von gonorrhoischer Spondylitis beschrieben haben sollen.

Literatur.

Fraenkel, E., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **11** u. **12.** — **Genscher,** Chirurg **1950,** H. 4, 240. — **Hahn,** Bruns' Beitr. **14,** (1895) u. **25** (1906). — **Hellner,** Langenbecks Archiv f. klin. Chir. **261.** — **Radt,** Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41,** 389 (1928/30). — **Reye,** Arch. f. Kinderheilk. **62.** — **Schmorl** u. **Junghanns,** Die gesunde und die kranke Wirbelsäule in Röntgenbild und Klinik. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

(Aus dem Pathologischen Institut der Szegeder Medizinischen Universität.
Direktor: Prof. B. Korpássy.)

Hypophysentumor bei einem Hund.

Von **K. Kovács** und **D. Bachrach.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

Während bei Menschen die Hypophysengeschwülste nicht zu den Seltenheiten gehören, sind bisher über Fälle bei Tieren nur einige Berichte erschienen. Mollereau beobachtete Epitheliom bei einem Pferd (1), Wolff (2) berichtet über Pferdesarkom, Vermeulen (3) über zwei Fälle von eosinophilem Adenom bei Kühen. In der Hundehypophyse fand Jobst (4) ein Adenokarzinom, Belmonte (5) ein Adenom. Ein interessanter Fall wurde von Hare (6) mitgeteilt, der bei einer Hündin ein von Dystrophia adiposogenitalis begleitetes Chromophobadenom vorfand. Ein ähnliches endokrines Syndrom wurde von White (7) besprochen, dem das supraselläre Kraniopharingiom eines Hundes zugrunde lag.

In unserem Fall handelte es sich um ein sogenanntes gemischtes Hypophysenadenom, das zu keinen endokrinen Symptomen Anlaß gab.

Eine nicht rassenreine, ältere Hündin, die vorher nie behandelt worden war, wurde im Verlauf eines gewissen Versuches durch i. v. Ätherinjektion getötet. Während seines Lebens wies das 10 kg schwere Tier keinerlei endokrine oder auf lokale Faktoren zurückführbare Symptome auf. Die Hypophysengeschwulst wurde nach Schädeleröffnung unerwarteterweise bemerkt.

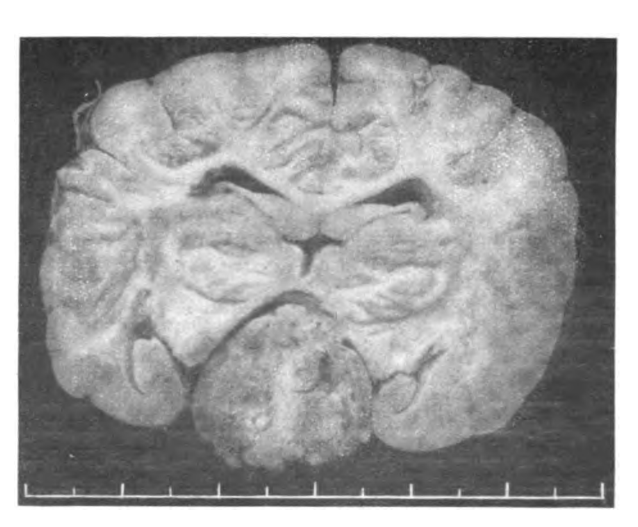


Abb. 1.

Bei der Sektion wurde in den Organen nichts Krankhaftes gefunden. Die Behaarung war normal, das subkutane Fettgewebe ziemlich wohl entwickelt. Kein Zeichen einer Akromegalie oder Splanchnomegalie wurde gefunden. Die endokrinen Organe schienen von normaler Größe zu sein.

Bei der Herausnahme des Gehirns wurde der Hypophysentumor erblickt. Der Tumor war ungefähr haselnußgroß, mit ein wenig unebener Oberfläche, aus weicheren und derberen Teilen aufgebaut. Die Sella war ein wenig ausgeweitet, doch keine Knochenzerstörung war wahrzunehmen. Nach vorn reichte der Tumor bis an das Chiasma heran, er war aber mit dem Chiasma nicht verwachsen. Im Verhältnis zur Sella war der Tumor ein wenig erhaben, sein oberer Teil war suprasellär gelegen. Die Hirnsubstanz, der vordere Hypothalamus und der Hypophysenstiel standen unter dem Druck des Tumors, sie waren aber mit ihm nicht verwachsen (Abb. 1). Kein Hydrocephalus oder sonstiges Zeichen von Liquorstauung war zur sehen. Nach hinten endete der Tumor vor dem Pons, ungefähr im Niveau der Corpora mamillaria. Seine lateralen

Grenzen überragten ein wenig die Sellagrenze. Kein normales Hypophysengewebe wurde bei der Sektion gefunden.

Das Gehirn wurde im Verein mit dem Tumor herausgenommen und in 10proz. Formalin fixiert. Nach Fixierung wurden Tumorgewebe, seine Umgebung und Hypothalamus in Paraffin eingebettet, durch frontale Stufenschnitte verarbeitet und mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt. Die parenchymatösen und endokrinen Organe wurden ähnlich verarbeitet. Aus den Nebennieren ließen wir auch Gefrierschnitte herstellen und mit Sudan III färben. Die endokrinen Organe wurden vor Einbettung genau abgewogen; die Gewichte waren ungefähr normal.

In den endokrinen und parenchymatösen Organen wurde keine pathologische Veränderung gefunden. Kein feingewebliches Zeichen einer Hypo- oder Hyperfunktion war zu beobachten. Der Lipoidgehalt der Nebennieren war normal.

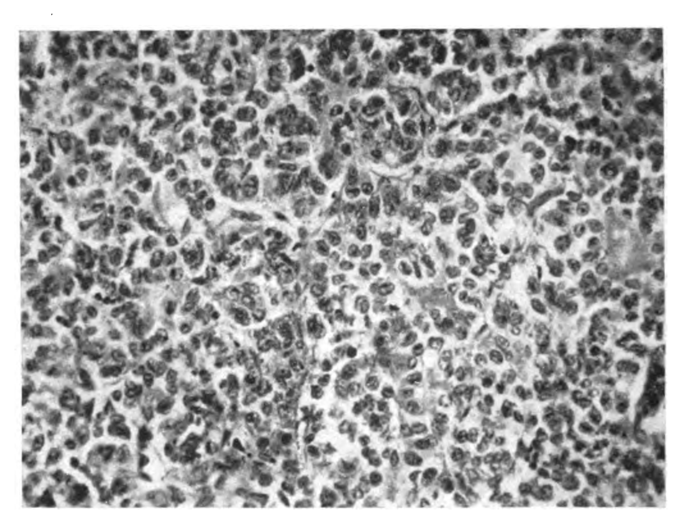


Abb. 2.

Bei der histologischen Untersuchung fanden wir keine Spuren von normalem Hypophysengewebe; an seiner Stelle war Tumorgewebe zu sehen. Die Neurohypophyse, der Stiel und der Hypothalamus wiesen normale Struktur auf, obwohl diese der Kompression unterstanden hatten. Die Neurohypophyse schien kleiner als normalerweise. Keine erwähnenswerte histologische Veränderung war in der Neurohypophyse, dem Stiel und dem Hypothalamus zu beobachten, abgesehen von der Tatsache, daß diese Organe ein wenig zellarm als normal erschienen.

Der Tumor selbst war ziemlich zellreich, vorwiegend aus chromophoben Zellen aufgebaut. Atypie, Polymorphismus oder Polychromasie waren nicht vorhanden (Abb. 2). Mitosen waren zu sehen, aber in kleiner Anzahl. Einige Nekroseherde waren von einer aus neutrophilen Leukozyten bestehenden Infiltration umgeben. Stellenweise fanden wir einige nadelförmige Lücken. Stellen von gelösten Cholesterinkristallen. Der Tumor war gefäßreich, die Gefäße waren weit und voll von roten Blutkörperchen. Hie und da ausgedehnte Blutungen waren zu sehen. Die chromophoben Zellen haben an mehreren Stellen drüsenähnliche Strukturen von verschiedener Form, Größe und Lichtung gebildet. Die Lichtungen sind entweder leer oder mit basophilem bzw. eosinophilem Kolloid gefüllt (Abb. 3). Stellenweise läßt sich die Bildung von Rosetten oder Pseudorosetten beobachten. Außer den chromophoben Zellen sieht man auch Gruppen von eosinophilen und basophilen Zellen.

Auf Grund des histologischen Bildes handelt es sich um ein gutartiges gemischtes Hypophysenadenom mit dem Überwiegen der chromophoben Zellen.

Vergleicht man die Tumoren der Hypophyse oder anderer endokriner Drüsen mit denen von anderen Organen, so ergibt sich der kennzeichnende Unterschied, daß die vorigen nicht zu lokalen, sondern hypo- oder hyperfunktionellen endokrinen Symptomen Anlaß geben. Allerdings gibt es auch sogenannte stumme Adenome, die keine andokrinen Symptome herbeiführen.

In unserem Fall handelte es sich bestimmt nicht um ein stummes Adenom, da im Bereich des Tumors kein Adenohypophysengewebe nachgewiesen werden konnte. Hingegen waren keine Zeichen einer endokrinen Hyperfunktion oder eines Hormonausfalls beobachtet worden; der Tumor hatte keine Störung der endokrinen Funktionen, keine Funktionsänderung zur Folge. Es wäre sonach anzunehmen, daß der Tumor hormonerzeugende Fähig-

keiten besaß, wobei seine Hormone nur in einer dem Bedarf des Organismus entsprechenden Menge erzeugt wurden.

In Zusammenhang mit diesem Tumor erhebt sich die Frage, ob echte gemischte Hypophysenadenome überhaupt vorkommen. Die Tumormonographien erwähnen nur basophile, eosinophile oder chromophobe Adenome (8). Findet man in einem Adenom chromophile und chromophobe Zellen nebeneinander, so könnte man sich vorstellen, daß ein chromophiles Adenom degranuliert oder ein chromophobes in der Richtung der Chromophilie differenziert wurde. Die Möglichkeit eines echten gemischten Adenoms wurde zuerst

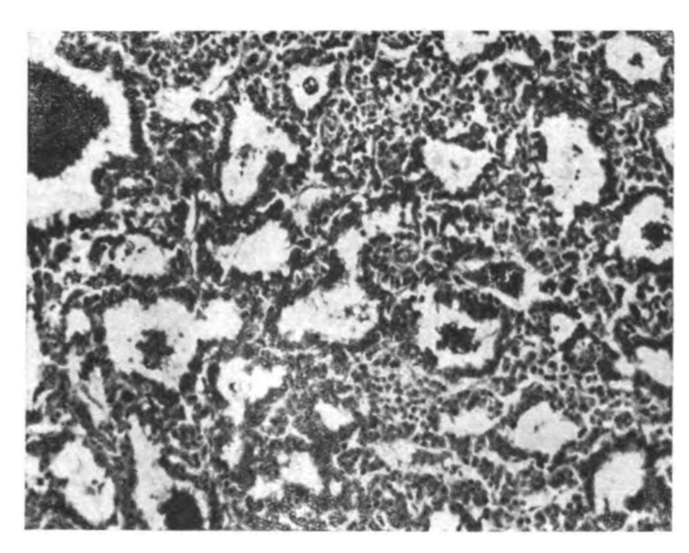


Abb. 3.

von Bailey und Cushing erwähnt (9). Der Umstand, daß in unserem Fall keine Hormonstörung vorhanden war, spricht dafür, daß das sogenannte gemischte Hypophysenadenom wirklich existiert.

Weiterhin soll auf den Umstand hingewiesen werden, daß es in unserem Fall zu keinem Hypophysenausfall kam, obwohl der Tumor auf den Stiel und den Hypothalamus einen Druck ausübte. Denn es ist heute fast tadellos erwiesen, daß normale Hypophysenfunktion ohne die Verbindungen der Drüse mit dem Zentralnervensystem kaum möglich ist (10). Dementsprechend müssen wir in Zusammenhang mit unserem Fall annehmen, daß die auf den Stiel und den Hypothalamus entfaltete Kompression des Tumors nicht so stark war, daß sie zum Ausfall der zentralen Kontrollimpulse hätte Anlaß geben müssen.

Zusammenfassung.

Der Fall eines sogenannten gemischten Hypophysenadenoms bei einem Hund wird besprochen. Der Tumor hatte keine endokrinen Störungen zur Folge.

Literatur.

1. **Mollereau, M.,** Bull. Soc. centr. Med. vet. 8, 265 (1890). — 2. **Wolff,** Arch. Tierheilk. **32,** 363 (1905—06). — 3. **Vermeulen, H. A.,** Berl. tierärztl. Wschr. **35,** 341 (1919). — 4. **Joest, E.,** Handb. der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Berlin 1924. — 5. **Belmonte, V.,** Rev. Hig. Sanid. pecuar. **34,** 773 (1934). — 6. **Hare, T.,** Proc. roy. Soc. Med. **25,** 1493 (1931—32). — 7. **White, E. G.,** J. of Path. **47,** 323 (1938). — 8. **Willis, R. A.,** Pathology of Tumours. London 1948. — 9. **Bailey, P., Cushing, H.,** Amer. J. Path. **4,** 545 (1928). — 10. **Harris, G. W.,** Physiologic. Rev. **28,** 139 (1948).

(Aus dem Pathologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover.
Direktor: Prof. Dr. P. Cohrs.)

Über ein Neurom im Ganglion mesenteriale craniale bei einer Hündin.

Von **H. Köhler.**

Mit 1 Abbildung im Text.

Im Rahmen meiner Untersuchungen an den vegetativen Ganglien unserer Haussäugetiere fand ich im Ganglion mesenteriale craniale einer 12 Jahre alten Foxterrierhündin ein Neurom, über das hier deshalb berichtet werden soll, weil meines Wissens in der Literatur ein solches bei Haussäugetieren in vegetativen Ganglien bisher nicht beschrieben worden ist. Es handelt sich um eine Hündin, bei der bei der klinischen Untersuchung Tumoren in der Scheide festgestellt werden konnten. Auch bei der Palpation der Bauch- und Beckenorgane konnten knotige Gebilde gefühlt werden, als deren Sitz der Uterus angesehen wurde. Die Hündin wurde wegen dieses Befundes getötet. Aus dem Sektionsbefund ist besonders die Feststellung, daß sich zahlreiche erbsen- bis kleinhühnereigroße, derbe Knoten in der Wand des Uterus, der Cervix und Vagina fanden, bemerkenswert. Auch beim Anschneiden machte sich die derbe Konsistenz bemerkbar. Auf der Schnittfläche wiesen sie eine grauweiße Farbe auf. Die Beschaffenheit der Schnittfläche war ziemlich gleichmäßig. Nur wenige, dann auch meist nur schwache Bindegewebssepten hoben sich hervor. Im übrigen befand sich das Tier in einem guten Ernährungszustand. Die übrigen Organe zeigten keine Sonderheiten.

Auch bei der Präparation der von mir untersuchten Ganglien, wie das G. cerv. med., G. stellatum, G. mesent. caud. und das G. nodosum konnten makroskopisch keine sinnfälligen Veränderungen wahrgenommen werden. In der üblichen Weise (10% neutrales Formalin, in aqua dest. gelöst) wurden die exstierpierten Ganglien fixiert. Gefrierschnitte, 20 μ stark. Fettfärbung (Sudan III) und Silberimprägnation nach Bielschowsky-Gros.

Die histologische Untersuchung der **Geschwülste in Uterus,** Scheide usw. ergab das Vorliegen eines Fibromes. Es dürfte sich hier um multiple Fibrome gehandelt haben. Die Geschwülste waren in allen untersuchten Präparaten weitgehend ausgereift. Wie schon beim Anlegen der Schnittfläche aus der derben Konsistenz erwartet werden durfte, zeigten die Präparate reichlich kollagene Fasern. Die Bindegewebskerne waren chromatinreich, lang und spindelig ausgezogen. Auf mangelnde Reife der Zellen deutende Merkmale konnten an den untersuchten Präparaten nicht aufgefunden werden. Im Zusammenhang mit dem Sitz der Neubildungen könnte so an ein primäres multiples Auftreten von Fibromen gedacht werden.

Die histologische Untersuchung der **vegetativen Ganglien** hatte keine besonderen Befunde zum Ergebnis, über die neben dem zu schildernden Neurom berichtet werden müßte. Nur eines sei erwähnt: in einer Ganglienzelle des gleichen Ganglions konnte ein Zellkern in amitotischer Teilung beobachtet werden. Amitotische Teilungen sind bei den vegetativen Ganglien der Tiere relativ selten, so daß nur dieser Befund erwähnenswert erscheint. Ob er mit dem Neurom in irgendeine Beziehung gebracht werden kann, möchte ich offenlassen.

Die Veränderung, die ich nunmehr schildern möchte, fand sich inmitten eines Schnittes des G. mesenteriale craniale vor.

Ihre Größenverhältnisse werden am besten durch den Vergleich mit den benachbarten Ganglienzellen und Nebenzellen gekennzeichnet (s. Abb.). Ihr auffälligstes Merkmal ist die wirbelartige Anordnung ihrer sehr feinen Neurofibrillen. Im Zentrum des Geschwülstchens

befindet sich eine aufgehellte Stelle, in der sich die Neurofibrillen verlieren. Es läßt sich schwer bestimmen, aus welchem anatomischen Substrat dieses Zentrum aufgebaut ist. Inmitten des Neurofibrillenwirbels finden sich zahlreiche Schwannsche Zellen, die offenbar am Aufbau des Geschwülstchens beteiligt sind. Bei sorgfältiger Betrachtung dieser kleinen Neubildung läßt sich erkennen, daß der Verlauf der Neurofibrillen nicht in jeder Schicht gleichsinnig ist. In tiefer gelegenen Schichten ist die Krümmung der Neurofibrillen nicht so stark, wie das bei der im Bilde gut sichtbaren, oberflächlichen Schicht der Fall ist. Dennoch sind die tieferen Lagen auch im Bilde, wenigstens angedeutet, wahrnehmbar. Sie überkreuzen sich daher in ihrem Verlauf mit den Neurofibrillen der ober-

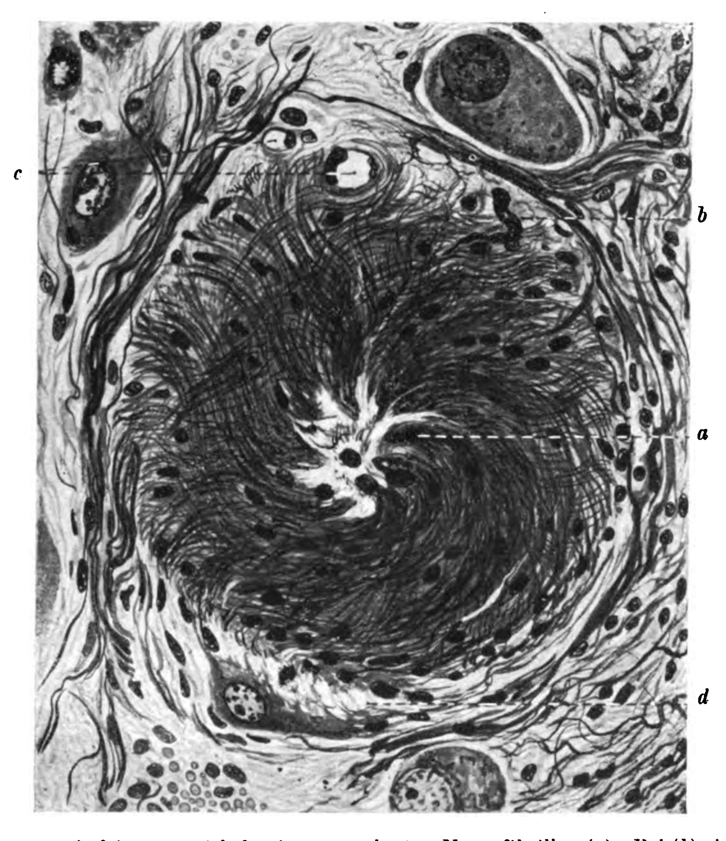


Abb. 1. Neurom mit feinsten, wirbelartig angeordneten Neurofibrillen (*a*). Bei (*b*) ein schlanker, wurstartiger Fortsatz, der aus den gewucherten Neurofibrillen hervortritt. Quergeschnittene Kapillaren (*c*), zugrunde gehende Ganglienzelle (*d*), deren Neurofibrillen sich neuromwärts aufzulösen beginnen.
G. mes. cran., Hund 12 J., weibl., multiple Fibrome in Uterus, Cervix und Vagina. Ölimmersion, Zeichnung.

flächlicheren Schicht. Nach der Peripherie zu verlieren sich die Neurofibrillen ziemlich rasch und gleichmäßig, so daß der Tumor nahezu kreisrunde Gestalt bekommt. Zum Teil krümmen sich die Neurofibrillen nach der Tiefe des Präparates zu ab, andere hören unvermittelt auf. Man könnte das Aussehen der Geschwülstchen und den Verlauf der Neurofibrillen am ehesten mit einem Haarbezoar vergleichen. Bei diesem Vergleich bekommt man eine relativ gute Vorstellung von der räumlichen Anordnung der Neurofibrillen in der Neubildung. Eine Begrenzung durch Bindegewebe oder irgendwelche bestimmten Formationen ist nicht erkennbar. Wohl ziehen, wie das auch aus der Abbildung zu entnehmen ist, Nervenfasern am Rande der Geschwulst vorbei. Vereinzelt ziehen von ihnen Faserteile in das Neurom hinein und verlieren sich dort (z. B. bei *a*). Andererseits rankt sich aus dem Neurom bei *b*

ein wurstartiges, kolbiges, schlankes Gebilde hervor, das an ein Endplättchen zu erinnern vermag. Bei *c* sind zwei Kapillarquerschnitte sichtbar. Die größere Kapillare ist von Neurofibrillen umzogen. Bei *d* ist noch eine Ganglienzelle dargestellt, die allem Anschein nach von der Neubildung in Mitleidenschaft gezogen worden war. Es zeigt sich nämlich, daß die Ganglienzelle an dem geschwulstnahen Teil völlig aufgelockert ist. Eine Begrenzung der Ganglienzelle liegt hier nicht vor. Es hat sich, hervorgehend aus dem Neurofibrillengeflecht der Ganglienzelle, ein sehr weitmaschiges, feines Geflecht gebildet. Die Neurofibrillen sind von außerordentlicher Feinheit und verlieren sich schließlich am Rande des Neuroms vollkommen. Es läßt sich jedenfalls kein sicherer Übergang der Neurofibrillen der Ganglienzelle in die des Neurons nachweisen. Er läßt sich allenfalls ahnen.

Die Frage, von wo die Neubildung ausgegangen ist, läßt sich, da ich das Neurom nur in einem einzigen Schnitt vorfand, nur mit Vorsicht beantworten. Das zur Untersuchung verwendete Ganglienstück war zwar in seiner ganzen Dicke geschnitten worden. In zwei anderen Schnitten, die vermutlich dem hier beschriebenen Stück unmittelbar benachbart waren, sind zwar in entsprechender Lage Neurofibrillen in größerer Menge zu sehen. Sie sind jedoch weniger dicht und regellos angeordnet. Ob sie, wie zu vermuten ist, zu dem beschriebenen Neurom gehören, kann ich nicht mit Bestimmtheit sagen, weil keine Serienschnitte vorliegen.

Der wirbelartige Bau und die Untermengung mit zahlreichen Schwannschen Kernen deutet darauf hin, daß die Geschwulst von einem Fortsatz ihren Ausgang genommen hat. Allem Anschein nach ist die Neubildung auf einen ganz eng umschriebenen Bezirk gegrenzt. Ob die bei *d* dargestellte Ganglienzelle, etwa mit einem ihrer Fortsätze, hierbei beteiligt ist, läßt sich überhaupt nicht feststellen.

Ganz offensichtlich hat also die Neubildung ihren Ausgang von neurofibrillärer Substanz genommen, und zwar von einem Fortsatz aus. Ganz sicher läßt sich eine Beteiligung der einen Ganglienzelle, wie geschildert, nicht ausschließen. Die Beteiligung der Nebenzellen ist nur ganz unerheblich. Die Bezeichnung **Neurom** dürfte hier angebracht sein.

Interessant wäre zu wissen gewesen, ob zwischen den Fibromen und dem Neurom etwa Zusammenhänge bestanden. Leider war, als das Neurom festgestellt wurde, kein Material von den Fibromen mehr vorhanden. Die Diagnose „Fibrome" war seinerzeit an Hand von HE.-Schnitten gestellt worden. Eine nachträgliche Klärung, ob nicht vielleicht eine Neurofibromatose vorlag, mußte so unterbleiben.

Soweit mir die Literatur zugänglich geworden ist, dürfte der mitgeteilte Fall der erste sein, der bei vegetativen Ganglien der Haussäugetiere beschrieben worden ist.

Das bedeutet natürlich nicht, daß solche Bildungen grundsätzliche Seltenheiten darstellen. Vielmehr liegen die Dinge so, daß bei Tieren fast keine Untersuchungen über das vegetative Nervensystem vorliegen. Es lassen sich daher auch noch keine Angaben machen, ob sie seltene Ereignisse darstellen. Will man einen Analogieschluß ziehen, indem man das Vorkommen von Neuromen (in der von Feyrter gewählten strengen Definition) bei Menschen mit den bei diesem beobachteten starken Wucherungstendenzen am vegetativen Nervensystem in Parallele setzt und die verhältnismäßig geringen Wucherungstendenzen bei Tieren damit vergleicht, dann dürften Neurome beim Tier relativ selten sein.

Ein zuverlässiges Bild läßt sich erst dann schaffen, wenn man ausreichende Grundlagen über die Histologie und Histopathologie der vegetativen Ganglien beim Tier besitzt.

Literatur.

Feyrter, F., Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstätten. Wien 1951. — **Köhler, H.**, Zur Histologie und Histopathologie der wichtigsten vegetativen Ganglien unserer Haussäugetiere. Arch. exper. Vet. Med. **6** (1953).



Sitzungsberichte.

Bericht über die Herbsttagung der Nord- und Westdeutschen Pathologen (vom 9. bis 11. Oktober 1953 in Bad Pyrmont).

Zusammengestellt von H. Graber, Detmold.

Auf dieser Tagung wurden folgende Vorträge gehalten:

Cohrs (Hannover): Die Verknöcherung der rechten Herzvorkammer des Pferdes als Folge einer allergischen Myokarditis.

Im Schrifttum sind bisher 47 Fälle von Verknöcherung der Wand der rechten Herzvorkammer beim Pferd beschrieben worden. Dem gegenüber stehen nur zwei Beobachtungen beim Rind, eine beim Hund und vielleicht eine bis drei beim Menschen. Diesen Feststellungen kann ich sieben weitere beim Pferd und eine beim Schaf hinzufügen. Je nach dem Entwicklungsgrad findet man einzelne Knochenherde in der Wand der Vorkammer, die durch Vergrößerung zusammenwachsen, bis schließlich die Wand mit Ausnahme des Sinus venosus und der Scheidewand im ganzen eine harte Knochenkapsel darstellt. Die Vorkammer ist dabei meist erweitert. Histologisch handelt es sich im vollausgebildeten Zustand um spongiöses Knochengewebe, in dessen Maschen Fett-, Binde- und embryonales Bindegewebe eingeschlossen sind. Die Muskulatur geht druckatrophisch zugrunde. In jüngeren Stadien findet man neben entzündlichen Zuständen verschiedene Phasen einer indirekten, teils auch direkten Metaplasie in Knochen- und Knorpelgewebe. Die entzündlichen Veränderungen sind besonderer Natur. Sie bestehen in einem Ödem, serösen Entzündungsherden, fibrinoiden Verquellungen des Bindegewebes, Granulomen, die den Aschoffschen Knötchen sehr ähnlich sind, und einer Endokarditis der kleinen Arterien und besonders der Venen mit zunächst seröser Exsudation, später fibrinoider Verquellung des subendothelialen Bindegewebes und schließlich bindegewebiger Umprägung derselben. In fünf Fällen der eigenen 12 Beobachtungen waren daneben Tuberkel vorhanden.

Für die Pathogenese sind außer den als hyperergisch entzündlich zu wertenden obigen Veränderungen noch folgende Befunde von Bedeutung, die die primär hyperergische Entstehungsweise stützen. In etwa 70% der Fälle bestand gleichzeitig eine Tuberkulose, in den eigenen Fällen eine besondere, von der Norm abweichende, als hyperergisch zu betrachtende Form wie Pachydermia tuberculosa, verschwielende oder mit Erweichung einhergehende Prozesse. In drei Fällen waren eitrige Prozesse zugegen. Für die Lokalisation in der rechten Vorkammer werden neben der mechanisch bedingten häufigen Dehnung infolge schwerer Arbeit besonders die große Zahl der Thebesischen Venen in der Wand der rechten Vorkammer beschuldigt.

H. Heinlein (Koblenz): Die Pathogenese der Organschädigung bei experimenteller Diphtherie.

Die Pathogenese der Organschädigungen bei der Diphtherie kann keineswegs als geklärt betrachtet werden. Wir müssen vielmehr bei kritischer Sichtung feststellen, daß die meisten Aussagen darüber in den Bereich mehr oder weniger gut fundierter Hypothesen gehören. Wegen der Kürze der mir zur Verfügung stehenden Zeit kann ich jedoch nur andeutungsweise darauf eingehen.

Schon vor der Zeit der Entdeckung des Diphtheriebazillus und naturgemäß noch mehr nach dieser Zeit und nachdem feststand, daß von ihm ein Toxin gebildet wurde, nahm man an, daß die Schädigung der Organe direkt durch die Bazillen bzw. ihre Gifte hervorgerufen werden. Diese Ansicht wird wohl auch noch heute von den meisten Ärzten geteilt. Man stellt sich dabei eine selektive Bindung des Toxins an bestimmte Zellen vor, wodurch diese nun direkt geschädigt werden. Von Schmidt und Stockhusen wurde eine solche besondere Affinität des Di-Toxins zum Zentralnervensystem nachgewiesen, jedoch äußerten Doerr und Kon Bedenken dagegen aus solchen in vitro Versuchen Rückschlüsse auf die Vorgänge in vivo zu ziehen. Weitere Zweifel gegen die direkte Zellschädigung ergaben sich daraus, daß in der Gewebskultur keine Zellschädigungen gefunden wurden.

Die Theorie von Speransky, daß die diphtherischen Organschädigungen nur bei intaktem Nervensystem zustande kommen, und daß Injektionen tödlicher Di-Toxinmengen in denerviertes Gewebe weder Organschädigungen noch den Tod der Tiere verursachen, möchte ich nur streifen. In eigenen nicht veröffentlichten Versuchen konnte ich mich von der Richtigkeit dieser Behauptung nicht überzeugen.

In den letzten 10 Jahren gewann die Theorie von der Bedeutung des Kreislaufs bzw. der Gefäße für die Entstehung von Organschäden bei bakteriellen Infektionskrankheiten immer

mehr Ansehen. Ricker hatte ja stets die Meinung vertreten, daß die durch bakterielle und auch andere Gifte hervorgerufenen Nekrosen nicht durch eine direkte Einwirkung dieser Gifte auf die Zellen zu erklären seien, sondern durch die lokale Kreislaufstörung. Letterer hat nun vor einigen Jahren für die Ruhr den Beweis erbracht, daß die Darmschleimhautveränderungen nicht durch eine direkte Ätzwirkung der Toxine, sondern durch eine toxische Gefäßschädigung zustande kommen. Weiter wären hier die Untersuchungen von Kroneberg und Sandritter zu erwähnen, die bei Hunden durch intravenöse Injektionen von Flexnerendotoxin einen Kollaps hervorriefen und nur in diesem Kollaps die Darmschleimhautveränderungen auftreten sahen.

Bei der Diphtherie kam Günther bereits 1940 in seinen experimentellen Untersuchungen an Kaninchen zu dem Schluß, daß dem Kollaps eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Organschäden durch das Di-Toxin zukommt. Ich habe selber 1947 ähnliche Untersuchungen am Meerschweinchen mit genau dosierten wechselnden Toxinmengen angestellt und kam dabei zur Unterscheidung verschiedener Verlaufsformen, die von der Größe der Toxinmenge abhängig waren. Bei größeren Dosen kam es zum akuten Kollaps mit Todeseintritt in etwa 12 Stunden. Bei etwas geringeren Mengen trat der Tod nach etwa 24 Stunden ein, und nach 1—5 Letaldosen in 2—10 Tagen. Hierbei wurde der Tod auf den protrahierten Kollaps zurückgeführt. Schließlich gab es noch eine letzte Form, wo nach einer subletalen Toxinmenge der Tod gar nicht oder nach wiederholten unterschwelligen Toxinmengen erst nach Wochen eintrat. Hier wurden die gefundenen Organschäden auf eine direkte toxische Schädigung bezogen.

Die Richtigkeit dieser Annahmen überprüfte ich mit meinen Mitarbeitern Korth, Flacke und Zimmer mit Hilfe einer subtilen Versuchstechnik, auf die ich im einzelnen hier nicht eingehen kann. Es sei nur soviel darüber gesagt, daß wir an den Versuchstieren (Kaninchen) vor und nach der Verabreichung von Di.Toxin laufend Blutdruckmessungen auf blutigem Wege sowie Bestimmungen der zirkulierenden Blutmenge vornahmen. Die Plasmamenge wurde unter Verwendung von Evans Blue, das Erythrozytenvolumen durch Markierung mit radioaktivem Phosphor, der Hämatokrit nach Wintrobe bestimmt. Die Fragestellung ging dahin zu prüfen, ob bei den durch große Toxinmengen hervorgerufenen Zuständen tatsächlich ein Kreislaufkollaps vorlag und ob auch die durch kleine Toxinmengen verursachten Organschäden ihre Ursache in einem mehr oder weniger larvierten Kollaps hatten.

Ich führe nun einige Beispiele mit den Untersuchungsergebnissen an:

Ein Kaninchen, dem wir 20—30 letale Di.Toxindosen gaben, zeigte schon nach sechs Stunden einen Blutdruckabfall von 87 mm Hg auf 75 mm Hg. Nach 19 Stunden betrug der Blutdruck nur noch 30—40 mm und die zirkulierende Blutmenge war deutlich gegen den Ausgangswert verringert. Nach 22 Stunden war das Tier tot. Mikroskopisch fanden sich die Zeichen des Kreislaufversagens mit Blutstauung im Herzen, Milz, Nieren, Lungen und vor allem in den Nebennieren, wo ein Übergang der Blutstase zu hämorrhagischer Nekrose festzustellen war. Das scheint uns dafür zu sprechen, daß die schweren Nebennierenveränderungen bei der Diphtherie, die man in ähnlicher Weise auch nach Vergiftung mit anderen Toxinen finden kann, eine Folge des Kreislaufkollapses sind. In anderen Organen fehlten Nekrosen. Sie konnten anscheinend wegen der Kürze der Zeit zwischen Kollaps und Tod nicht zur Ausbildung kommen.

Es interessierten uns nun nicht so sehr diese durch besonders große Toxinmengen hervorgerufenen Kollapsformen mit ihrem morphologischen Bild als die Frage, wieweit auch bei der langsam verlaufenden Diphtherie der Kollaps ursächlich an den morphologischen Veränderungen beteiligt ist. Hierfür wieder ein Beispiel: Wir injizierten einem Kaninchen eine Toxinmenge von etwa zwei letalen Dosen. Der Blutdruck betrug vor dem Versuch 82 mm Hg, die zirkulierende Blutmenge 274 ccm. Nach 24 Stunden waren Blutdruck und Blutmenge unverändert. Nach vier Tagen war der Blutdruck auf 63 mm abgesunken, die zirkulierende Blutmenge auf 260 ccm. Nach sechs Tagen betrug der Blutdruck 45 mm Hg, die zirkulierende Blutmenge 243 ccm. Das Tier ging am gleichen Tage ein. Es ergibt sich daraus, daß auch bei kleineren Toxinmengen, die keinen akuten Kollaps hervorrufen und erst nach einer Reihe von Tagen den Tod herbeiführen, der Kollaps doch eine wesentliche Rolle, wenn nicht die Hauptrolle spielt, nur daß es sich dabei eben um den protrahierten Kollaps handelt. Histologisch fanden sich bei diesem Tier feinste frische Herzmuskelnekrosen, eine geringe interstitielle Myokarditis und diffus verteilte Nekroseherde in der Leber.

Schließlich war die Frage zu prüfen, welche funktionellen und morphologischen Veränderungen nach subletalen Toxinmengen auftreten sei es, daß diese einmal oder wiederholt gegeben werden. Wir konnten feststellen, daß nach wiederholten Gaben kleiner Toxinmengen die Tiere meist nach 10—14 Tagen eingingen, während sie nach einmaliger Injektion einer solchen Dosis immer überlebten. Trotzdem war das funktionelle Verhalten immer gleich. Um Zeit zu sparen zeige ich gleich ein Diapositiv, dem alles zu entnehmen ist. Man sieht, daß sowohl der Blutdruck wie die zirkulierende Blutmenge unverändert geblieben sind. Das Tier wurde am 23. Versuchstag durch Nackenschlag getötet. Histologisch konnten im Herzmuskel zahlreiche frische Myolyseherde neben jugendlichen Schwielen nachgewiesen werden. Die Nebennieren wiesen eine stärkere Lipoidverarmung auf. An den übrigen Organen konnten keine krankhaften Veränderungen gefunden werden.

Wenn ich meine Ausführungen kurz zusammenfasse, so konnten wir nachweisen, daß große Di.Toxinmengen einen akuten Kollaps hervorrufen, in dem die Tiere rasch zugrunde gehen. Die morphologischen Veränderungen sind dabei gering, da sie wegen der Kürze der Zeit nicht zur Ausbildung kommen können. Im Vordergrund steht die schwere Blutstauung, die in der Neben-

niere zur hämorrhagischen Nekrose führen kann. Nach kleineren Toxinmengen von 1—2 letalen Dosen kommt es auch zum Kollaps, der jedoch nicht so dramatisch einsetzt, sondern verzögert, protrahiert. Der Tod erfolgt dabei nach 5—7 Tagen und man findet histologisch Herzmuskel- und Lebernekrosen.

Die dritte Verlaufsform schließlich ist die, bei der Organschäden, hauptsächlich am Herzmuskel zu finden sind, ohne einen funktionell nachweisbaren Kollaps. Das scheint mir die Annahme zwingend zu machen, daß gerade bei den leichteren Verlaufsformen der Diphtherie die Pathogenese der Organschäden eine andere ist und daß hier vielleicht die Entstehung durch direkte Giftbindung an die Zellen und Vergiftung ihrer Fermente doch die zutreffende Vorstellung ist. Eine andere Möglichkeit wäre die Entstehung über das Hypophysen-Nebennierensystem.

Die ersten beiden Formen entsprechen etwa der menschlichen toxischen Di., für die von Zinck, Dieckhoff und Ströder die „seröse Entzündung" als pathogenetisches Prinzip in den Vordergrund gestellt wurde. Ich kann hier nicht näher darauf eingehen, bin jedoch mit Büchner, Meessen, Altmann und Günther einer Meinung, daß es sich dabei um Kollapsfolgen handelt. Ich möchte dem Kollaps, den ich für zentralnervös ausgelöst halte, auch für die Entstehung von Organschäden bei anderen Infektionskrankheiten eine große Bedeutung zuschreiben.

Auf die von Tonutti entwickelten Beziehungen der Organschäden zum Hypophysen-Nebennierensystem einzugehen muß ich mir versagen, da es den Rahmen eines kurzen Vortrages sprengen würde. Es kam mir hier nur darauf an, zu zeigen, daß die Pathogenese der Organschäden bei der Di. und wohl auch bei anderen Infektionskrankheiten komplizierter ist als man sich das vorstellen möchte.

Aussprache: **Staemmler, Krauspe.**

I. Kühl (Jena): Zur Pathohistologie des Felty-Sydroms.

Im Anschluß an eine zusammenfassende Übersicht des in- und ausländischen Schrifttums und an eine kurze Darstellung der klinischen und der pathologisch-anatomischen Beobachtungen bei einer 71jährigen, plötzlich verstorbenen Frau, die auf Felty-Syndrom hinzudeuten schienen, werden die Ergebnisse der feingeweblichen Untersuchung — unterstützt durch einige Mikroaufnahmen — eingehend geschildert. Als wesentliche, und zwar in den meisten Organen wiederkehrende Befunde ergeben sich Veränderungen an den Gefäßen und am Mesenchym. Neben mukoider und fibrinoider Verquellung des Zwischengewebes zeigt sich eine Vermehrung und Verdickung argyrophiler und kollagener Fibrillen, an Kapillaren und Arteriolen vorwiegend homogene Wandverquellung durch Ödem und fibrinoide Nekrose, an größeren Arterien dagegen subintimale Sklerosierung und Hyalinose der Media. Es entsteht allgemein der Eindruck, daß es sich um einen rezidivierenden, am Mesenchym angreifenden, degenerativen Prozeß handelt. In diesem Zusammenhang wird besonders auf eine erhebliche Hyperplasie von Plasmazellen und Retothelien mit Speicherungserscheinungen hingewiesen.

Bei einer vergleichenden Stellungnahme zum vorliegenden Fall und zu den aus der Literatur bekannten Beobachtungen ergibt sich als wesentliche Erkenntnis, daß eine weitgehende Übereinstimmung besteht mit Befunden beim primär chronischen Gelenkrheumatismus bzw. bei den sogenannten „Collagen Diseases" (Klemperer, Pollak und Baehr, Ehrich).

Als klinischem Begriff in der Inneren Medizin wird dem „Felty-Syndrom" eine gewisse Berechtigung eingeräumt. Nach pathohistologischen Kriterien und dem Ergebnis serologischer und fermentchemischer Analysen läßt sich das „Felty-Sydrom" dagegen zweifellos in den Kreis der primär chronisch rheumatischen Krankheit einbeziehen.

Aussprache: **Heinlein, Lauche, Selberg, Staemmler.**

v. Törne (Krefeld): Die akute benigne sogenannte Viruslymphadenitis.

(Kein Referat eingegangen.)

Aussprache:

Buchaly, Cohrs: Anfrage, ob jahreszeitliche Schwankungen im Auftreten beobachtet werden. Bei Katzen sind bisher keine krankhaften Veränderungen bekannt. Die einzige Viruskrankheit der Katzen in Deutschland ist die infektiöse Enteritis oder Aleukozytose, die zwei Gipfel im Herbst und Frühjahr hat.

Güthert (Erfurt): Die von Herrn v. Törne gemachten Beobachtungen und eingehend beschriebenen histologischen Befunde im Lymphknoten, die im Stromgebiet der äußeren Körperbedeckung liegen, haben wir in Einzelfällen auch im Bereich des Mesenteriums nachweisen können. Auch hier fanden sich alle Übergänge von einer reinen Eosinophilie über Reaktionen des Retikulums bis zu zentralen Nekrosen. Es ergibt sich die Frage, ob man diese Befunde grundsätzlich sämtlich als durch das Virus der Katzenkratzkrankheit hervorgerufen bezeichnen soll, oder ob nicht noch andere Ursachen für das gleiche mikroskopische Lymphknotenbild verantwortlich zu machen sind.

Heinlein, Krauspe, Lauche, Nordmann, Schümmelfeder, Staemmler.

Eger (Göttingen): Über die Pilzenzephalitis.

(Kein Referat eingegangen.)

Aussprache: **Mohr, Rabl, v. Törne.**

Sachs (Münster): berichtet über ein 14tägiges Kind, das neben anderen Bakterien einen Pilzrasen im hämorrhagisch infarzierten und infizierten Teil des Gehirnes zeigte, der sich an eine Sinusthrombose anschloß. Das Kind hatte eine eitrige Nabelentzündung und wurde



von der Mutter gestillt, die wegen Mastitis stark unter Sulfonamiden stand. Der unerwartete Tod des Kindes hatte den Verdacht auf Sulfonamidvergiftung aufkommen lassen. Der Gedanke liegt nahe, daß die über die Muttermilch aufgenommenen Sulfonamide die anderen Erreger der Nabelsepsis zurückdrängten und dadurch den Pilzen Gelegenheit zur Entwicklung gaben.

Eßbach (Magdeburg): Über zerebrale Komplikationen bei Toxoplasmose. Unter 21 Obduktionen von gesicherten Toxoplasmosen wurden bei zwei Fällen Hirnveränderungen beobachtet, die über das bei Toxoplasmose übliche Bild hinausgingen. Neben der durch Tierversuche bzw. Antikörpernachweis gesicherten Grundkrankheit konnte eine Zusatzinfektion mit Pneumokokken nachgewiesen werden, die bei einem sieben Monate alten weiblichen Säugling zu einem großen Meningealabszeß, bei einem 3½ Monate alten weiblichen Säugling zu Otitis, Mastoiditis, Meningitis und Pyeloencephalus internus mit subakuter Panangitis der Hirngefäße geführt hatte, so daß entzündlich pyogene Prozesse neben schweren älteren toxoplasmotischen Abbauvorgängen im Bereich des Gehirns und der Hirnhäute vorlagen.

Der Gefäßprozeß wird in dieser Form bei Toxoplasmose allein nicht beobachtet. Er scheint durch Superinfektion am sensibilisierten Gefäßwandgewebe bedingt, wobei anscheinend die besondere Vulnerabilität des Säuglingsgehirnes als weitere Komponente mitspielt.

Der letztere Faktor muß wohl überhaupt bei dem Zustandekommen des raschen und extremen Hirnabbaues in den ersten Lebensmonaten erheblich in Rechnung gestellt werden.

Auf Grund der beiden Beobachtungen wird empfohlen, bei massiven Eiterungen im Schädelraum und gleichzeitigem extremen Hirnabbau — selbst bei klar erscheinender Quelle der pyogenen Infekte — an die Möglichkeit einer vorausgehenden toxoplasmotischen Hirnschädigung zu denken (Farbdiapositive).

Aussprache:

Sachs (Münster): Sachs möchte die Sinuspunktion vor dem Vorwurf schützen, die Pneumokokkeninfektion gesetzt zu haben. Wir sehen doch gerade bei Kindern „idiopathische“ Pneumokokkeninfektionen (z. B. Peritoneum) ohne Verletzungen. Andererseits ist mir kein Fall von Pneumokokkeninfektion nach Sinuspunktion geläufig. Kann nicht die Toxoplasmose einen Locus minoris resistentiae für die Pneumokokken gesetzt haben?

Knorre (Leipzig): Statistisches zur Syphilis an Hand von 26500 Sektionsfällen der Jahre 1913—1952.

Das gesamte Leichenöffnungsgut der Jahre 1913—1952 des allgemeinen Krankenhauses St. Georg zu Leipzig wird auf tertiär- und spätsyphilitische Organveränderungen untersucht.

1. Unter 26545 Sektionsfällen wird in 1208 Fällen = 4,6% Tertiär- und Spätsyphilis festgestellt.

2. Die häufigste Form der Spätsyphilis ist übereinstimmend mit dem Weltschrifttum die Mesaortitis luica, die in 82,5% aller Syphilisfälle vorliegt. An zweiter Stelle steht die Neurolues mit 24,8% (einschließlich Kombination von Mesaortitis und Neurolues).

3. Die männlichen Leichen weisen 1,5 mal so häufig wie die weiblichen syphilitische Organveränderungen auf.

4. Mesaortitis luica wird in 998 Fällen = 3,8% aller Sektionen gefunden. Ihre Häufigkeit zeigt bei einem Vergleich der Jahre 1913—1937 und 1938—1952 eine signifikante Abnahme von 5,1% auf 2,2%, also um mehr als 50%, eine Feststellung, die in der deutschen Literatur erstmalig ist. Die Ursachen der Frequenzabnahme werden erörtert.

5. Es werden die Komplikationen der Mesaortitis luica zusammengestellt und mit den Angaben der Literatur verglichen.

6. In 40% der Fälle hat die Mesaortitis luica zum Tode geführt, in 60% liegt eine mit ihr in keinem direkten Zusammenhang stehende tödliche Erkrankung vor. An der Spitze aller tödlichen Komplikationen steht die chronische kardiale Dekompensation mit 70,5 bis 88% in vier Jahrzehnten.

7. Mesaortitis luica wird am häufigsten im Alter von 51—60 Jahren festgestellt. Auch für die an Mesaortitis Verstorbenen liegt der Altersgipfel zwischen 51—60 Jahren.

8. Von 359 an Mesaortitis Verstorbenen ist in 71% die Aortitis klinisch erkannt, von 510 Fällen mit anderer Todesursache dagegen nur in 14,5%.

9. Die WaR wird übereinstimmend mit der allgemeinen Erfahrung bei 501 Fällen von Mesaortitis luica in 75,2% klinisch positiv gefunden.

10. Tabes dorsalis liegt in 206 Fällen = 0,8% aller Sektionen vor.

11. In 55% der Tabesfälle besteht eine Kombination mit Mesaortitis luica. Die Aortitisfälle sind in 11,3% mit Tabes kombiniert.

Die Gesamtarbeit erscheint in Z. ges. Inn. Med.

Aussprache: **Rabl, di Biasi.**

Liebegott (Wuppertal): Morphologische Befunde bei der Tuberkulose des Menschen nach Neotebenbehandlung.

Es wird berichtet über systematische Untersuchungen an über 20 Fällen von Tuberkulose die mit Neoteben behandelt worden waren. Diese Untersuchungen hatten folgendes Ergebnis: Unter der Neotebenbehandlung treten am spezifischen Granulationsgewebe Veränderungen auf, die in unbehandelten Fällen nicht zu beobachten sind. 1. Das tuberkulöse Granulationsgewebe ist vaskularisiert. Nicht nur am Rande des Tuberkels, sondern auch in den zentralen Abschnitten

der frischen Epitheloidzellknötchen sind feine Kapillaren zu beobachten. 2. Die Epitheloidzellen zerfallen, gelapptkernige Leukozyten wandern in den Tuberkel ein, die Langhansschen Riesenzellen nehmen an Größe zu, enthalten eine Vielzahl chromatinreicher Kerne und zentrale große Vakuolen. In das Zytoplasma der Riesenzellen werden Kerntrümmer und Leukozyten aufgenommen. 3. Während um den Tuberkel konzentrisch kollagene Fasern zur Entwicklung kommen, schieben sich vom Rande des Tuberkels her feinste kollagene Fibrillen in das Epitheloidzellgewebe vor. Dadurch wird der Tuberkel in einzelne Segmente aufgeteilt, das Zentrum schließlich von einem unspezifischen Granulationsgewebe ersetzt. 4. Als Rest des Tuberkels bleibt letzten Endes eine kapillarenhaltige kleine Bindegewebsnarbe zurück. 5. Ist es schon vor Beginn der Neotebenbehandlung zur Verkäsung und Einschmelzung des ortsständigen Gewebes gekommen, dann entwickelt sich in dem kapillarenhaltigen Epitheloidzellwall ein sich mehr und mehr verdichtendes Geflecht kollagener Fasern, das den Käseherd abriegelt. Auf diese Fibrose hat schon Berblinger (1952) in einem Fall von mit Rimifon behandelter Lungentuberkulose hingewiesen. Bei Anschluß eines solchen verkästen Herdes an ein natürliches Kanalsystem des Organismus mit Bildung einer Kaverne (Lunge — Bronchialbaum, Niere — Sammelröhren-Kelchsystem) besteht die Möglichkeit der Epithelialisierung der Kavernenwand, indem sich das Epithel des Kanalsystems auf das den Hohlraum auskleidende Granulationsgewebe herüberschiebt. Gleichartige Beobachtungen wurden von Hein und Stefani (1952) in einem Fall von Lungentuberkulose nach langdauernder Rimifon-Behandlung gemacht. 6. In den Fällen, bei denen unter der Behandlung eine Neotebenresistenz der Tuberkelbakterien eingetreten ist, wird der zunächst fibrös abgekapselte Herd wieder aktiv, morphologisch faßbar an dem Auftreten frischer Epitheloidzelltuberkel in der Faserkapsel.

Diese allgemeinpathologischen Beobachtungen wiederholen sich bei den verschiedensten Organtuberkulosen. Bei isolierter ulzeröser Darmtuberkulose mit Tod an Perforationsperitonitis wurde eine völlige Abheilung der ausgedehnten spezifischen Schleimhautgeschwüre und Ersatz durch unspezifisches Granulations- und Narbengewebe nach 54tägiger Behandlung mit 26,7 g Neoteben und 27tägiger Behandlung mit 27 g Streptomyzin gesehen. In Fällen von Miliartuberkulose beim Kleinkind wurde nach 12tägiger Neotebenbehandlung eine Vernarbung miliarer Tuberkel in der Leber (bei Darmprimäraffekt mit Typus bovinus), nach 72tägiger Neotebenbehandlung (10,9 g) in Kombination mit Streptomyzin (7,9 g) eine Abheilung der miliaren Tuberkel in den Lungen gefunden. Frische Ependymtuberkel bei akuter tuberkulöser Meningitis zeigten nach 5tägiger Behandlung mit Neoteben eine ausgesprochene Kapillarisierung, die vom paraventrikulären Marklager ausging. Bei chronischer tuberkulöser Meningitis und langdauernder Neotebenbehandlung wurde eine kollagene Faserbildung und Vernarbung der weichen Hirnhäute ohne die für die Streptomyzintherapie bekannten endarteriitischen Prozesse gefunden, wobei nach Resistentwerden der Tuberkelbakterien gegen Neoteben in den bindegewebig verdickten weichen Hirnhäuten wieder frische Verkäsungen auftraten. Als Beispiel für die kavernös-exsudative Lungentuberkulose wird ein Fall besprochen, bei dem fünf Monate lang eine kombinierte Neoteben-Streptomyzintherapie (82 g bzw. 32 g) nach dem von Klee (1952) angegebenen Schema durchgeführt und klinische Heilung erzielt worden war. Der Tod trat drei Wochen nach der Entlassung aus klinischer Behandlung an einer Dekompensation des rechten Herzens ein. Bei der Obduktion waren die Kavernen dünn- und glattwandig, weitgehend epithelialisiert, die exsudativen Herde narbig abgeheilt mit erheblichem kompensatorischen Emphysem des erhaltenen Lungengewebes. Die vorliegenden Befunde werden als morphologische Unterbauung der klinischen Erfolge der Neotebenbehandlung der Tuberkulose (Klee 1952, Heilmeyer 1952, Gehrt 1952) angesehen. Gleichzeitig weisen sie auf die Bedeutung solcher Untersuchungen für die Allgemeine Pathologie hin.

Aussprache: **Giese, Mohr.**

Liebegott (Schlußwort): In einem Fall von tuberkulöser Meningitis beim Kleinkind wurden nach Neoteben-Behandlung und gleichzeitiger Gabe hoher Dosen von Luminal eine schwere hämorrhagische Diathese mit Haut- und Schleimhautblutungen sowie Blutungen in die weichen Hirnhäute und Plexus chorioidei beobachtet, jedoch keine Leberveränderungen. Ob diese Blutungsneigung auf die Medikation von Neoteben allein oder auf die Kombination des Tuberkulostatikums mit Luminal (Gehrt) zurückgeht, ist schwer zu entscheiden. — Daß Neoteben beim Primaten die gleiche Wirkung entfaltet wie beim Menschen, geht aus einer Beobachtung beim Schimpansen hervor. Unter der Chemotherapie war es zu einer fast völligen Rückbildung einer Mesenteriallymphknotentuberkulose gekommen. Histologisch wurden die gleichen Veränderungen am spezifischen Granulationsgewebe, wie vorgetragen, festgestellt. Die Diagnose Lymphknotenperitonealtuberkulose wurde drei Monate vor dem Tode des Tieres (Strangileus) bei einer Laparotomie gestellt und histologisch verifiziert, die wegen eines durch die Lymphknotentuberkulose hervorgerufenen Obturationsileus zwecks Anlage einer GE. notwendig geworden war.

Buchaly (Berlin): Zur Differentialdiagnose des Karzinoms des Pharynx und Larynx.

Im Bereich des Mundes und Kehlkopfes wurden bei Lues Epithelhyperplasien beobachtet, die histologisch von einem verhornenden Plattenepithelkarzinom nicht zu unterscheiden waren. Die Epithelproliferationen bildeten sich bei und nach spezifischer Kur zurück. Als Beispiel wurden Mikrophotogramme von Probeexzisionen einer Kehlkopfgeschwulst einer 28jährigen Frau demonstriert, an denen gezeigt werden konnte, wie im Verlaufe einer antiluetischen Penizillinkur als Karzinom gedeutete, starke Epithelproliferationen sich rückbildeten, bis schließlich bei

der letzten Probeexzision ein nur wenig verbreiteter Epithelsaum an den Stimmbändern zu sehen war, der zwar noch Epithelatypien erkennen ließ, die aber nicht so stark waren, daß man von einem Karzinom sprechen durfte. Nach diesen Erfahrungen wird die Forderung erhoben, bei allen histologisch als Karzinom erscheinenden Plattenepithelporliferationen des Pharynx und Larynx differentialdiagnostisch eine Syphilis mit heranzuziehen und nur dann eine Karzinomtherapie einzuschlagen, wenn eine Lues durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden kann.

Aussprache: **Meessen, Krauspe.**

Stobbe (Leipzig): Psammokarzinome der Lunge.

Drei Fälle der im Schrifttum selten mitgeteilten Psammokarzinome der Lunge werden besprochen. Die Verkalkung von Krebszellen gibt ein Beispiel dystrophischer Verkalkung. Diese kann vielleicht auf Grund neuerer histochemischer Kenntnisse als Wirkung einer Phosphatase aufgefaßt werden.

(Der Vortrag ist im Zbl. Path. im Druck.)

Harders und **Krauspe** (Hamburg-Eppendorf): Über die „Systematisierte Chondromalacie (v. Meyenburg-Altherr-Uehlinger)", „Arthritis chondromalacica (Uehlinger-Altherr)", „Diffuse Inflammation of Cartilage (Gordon-Perlman-Shechter)".

Krauspe: Demonstration der histologischen Befunde.

Bei der Untersuchung von Probeexzisionen aus Trachealknorpel, Halslymphknoten und Rippenknorpel des von Herrn Harders klinisch beobachteten Patienten zeigte sich eine beachtliche Korrelationsstörung zwischen dem Knorpelgewebe und dem perichondralen resp. endochondralen Gefäßbindegewebe. In der Umgebung des gefäßhaltigen Mesenchyms kam es zu einem Verlust der Knorpelgrundsubstanz an Glukoproteiden (Mc Manus-Hotchkiss) und zu Knorpelerweichungsherden mit Demaskierung der Knorpelfibrillen. In unmittelbarer Nachbarschaft des Mesenchyms erfolgte im allgemeinen ein lakunärer Abbau des Knorpels zum Teil unter Bildung von Weichselbaumschen Spalten und Übernahme der Knorpelzellen in das Mesenchym. Es entwickelte sich ein gefäßreiches, stellenweise fast angiomatöses, granulomartiges Gewebe von sonst unspezifischem Charakter. Am Perichondrium, besonders des Trachealknorpels, kam es durch Auflösung der Grundsubstanz ohne stärkere entzündliche Zellreaktion zu einer eigenartigen Chondrolyse, deren Folge in der Bildung eines an das embryonale Knorpelkeimgewebe erinnernden Mesenchyms bestand. An anderen Stellen lag reiner lakunärer Abbau vor. Die vorstehende Beobachtung wird mit den in der Literatur mitgeteilten Krankheitsfällen von v. Meyenburg-Altherr-Uehlinger und Gordon-Perlman-Shechter verglichen. Das Syndrom erscheint ausgezeichnet durch einen allgemein entzündlichen resorptiven Prozeß infolge einer Relationsstörung zwischen Knorpel und gefäßhaltigem Mesenchym. Auch im übrigen Körper, so im Myokard, kamen bei Altherr granulomatöse Veränderungen vor, wie sie wahrscheinlich auch bei Gordon bestanden und in unserem Fall angenommen werden können. In den bisher bekannten Beobachtungen fehlen alle Hinweise auf eine besondere erbliche oder endokrine Störung. Obwohl zweifellos die Aktivierung des Mesenchyms im Vordergrund zu stehen scheint, wird man bei der Seltenheit des beschriebenen Syndroms eine besondere konstitutionell Disposition des Knorpels als wesentlich annehmen müssen. Ein Vergleich mit anderen Möglichkeiten des Knorpelabbaus läßt die Feststellung zu, daß das allgemein histologische Bild des beschriebenen Knorpelabbaus nicht spezifisch ist und auch lokal ausgelöst werden kann, etwa durch ein entzündlich verändertes Hämangiom der Nasenschleimhaut, daß aber der geschilderte Syndromkomplex auf eine besondere allgemeine Reaktionslage hinweist, deren vielleicht vieldeutige Ursache wir nicht kennen. Ob dabei eine besondere Form der Antigenantikörperreaktion, ein besonderer Infekt oder eine Korrelationsstörung nach Art der retikulosen Granulome angenommen werden kann, ist nach unseren Probeexzisionen vorläufig nicht zu entscheiden. Persönlich erinnert mich die Art des Resorptionsgewebes sehr stark an die im Kindesalter selten vorkommenden Retikulosen des Knochenmarkes von tumorartigem zuweilen sarkomatösem Charakter, die ja auch an der Grenze zwischen Resorptionsgewebe und Geschwulstbildung stehen und deren wahre Natur wir nicht kennen.

Aussprache: **Nordmann.**

Werner, W.: Zur Pathologie reaktiver und leukämischer Myeloblastosen.

Die bestehenden pathogenetischen Auffassungen der Leukämie als Infektion, als Hyperplasie oder als Neoplasie liegen im Bereich der klinisch sehr charakteristisch gekennzeichneten akuten Verlaufsformen der Erkrankung so eng beieinander, daß an dieser Stelle des pathologischen Geschehens die Wirkung des einander aufhebenden Gewichtes bestätigender und widersprechender Merkmale eine gegenseitig ausschließende Gültigkeit der verschiedenen Theorien recht unwahrscheinlich werden läßt. 53 eingehend nach klinischen, hämatologischen und pathologisch-anatomischen Befunden bearbeitete Sektionsfälle akuter Myeloblastose werden zur Grundlage vom morphologischen Bild ableitbarer genetischer Erörterungen gemacht.

Rückbildungsfähigkeit und Fehlen leukämischer Veränderungen an den inneren Organen sind die beiden Stützen der Begründung, reaktiv-hyperplastische Prozesse des Blutbildungsapparates von den echten leukämischen abzutrennen. Die klinischen Erscheinungen und die hämatologischen Kriterien, insbesondere die Zytomorphologie, lassen dabei differente Merkmale zwischen beiden Krankheitsformen nicht erkennen. Eine morphologische Grundlage, im Krankheitsgeschehen der Leukämie pathogenetisch mehr als eine Hyperplasie des hämopoetischen



Systems im Knochenmark und deren Folgen zu sehen, erscheint nicht gegeben. Als entscheidender Unterschied bleibt aber die Irreversibilität der Leukämie; ihn zu erklären, bedarf es ohne das Vorliegen zwingender gestaltlicher Befunde nicht der Notwendigkeit, sich auf die Tumorgenese zu berufen. Bösartig ist die Leukämie nicht im Sinne maligner Geschwülste, sondern biologisch-funktionell durch den Verlust des Organismus an wirkungstüchtigen reifen Blutzellen. Angesichts der uns ebenfalls unbekannten Gesetzmäßigkeiten, denen Auftreten, Art und Ausmaß aller Formen von Knochenmarksreaktionen unterworfen sind, möchte es näherliegend sein, die dort vermuteten endogenen und auch exogen erworbenen Faktoren einer spezifischen Reaktionsweise des Knochenmarks auch für die Leukämie in ihren verschiedenen Verlaufsarten anzunehmen, die Wesensgleichheit akuter und chronischer Leukämien vorausgesetzt. Welche äußeren Einflüsse gemeinsam mit diesem genetischen Reaktionsvermögen geeignet sind, Leukämie in Erscheinung treten zu lassen, wird — ähnlich wie überall in der Lehre vom Lebendigen — in der Vielfalt möglicher gleich wirksamer Reize einer ganz konkreten Bestimmung nicht immer zugängig sein.

Aussprache: **Löblich, Fresen.**

Fresen, O. (Düsseldorf): Zur Histologie der Mycosis fungoides.

Für den Versuch der nosologischen Deutung einer ätiologisch unklaren Erkrankung ist die Beachtung des pathogenetischen Grundzuges notwendige Voraussetzung. Morphologisch kann er nur am histologischen Substrat verfolgt werden. Die feingeweblichen Untersuchungen von drei Beobachtungen lassen erkennen, daß das gewebliche Korrelat der Mycosis fungoides an das RS. gebunden ist. Unter Beachtung der Tatsache, daß auch das RS. nur begrenzte Möglichkeiten der formalen Äußerung besitzt, muß bei weitgehender Isomorphie der entzündlich und neoplastisch bedingten retothelialen Veränderungen auch der Einfluß des Krankheitsablaufes auf das histologische Substrat besonders berücksichtigt werden. Aus dieser differential-diagnostischen Betrachtung ergibt sich die nosologische Wertung der Mycosis fungoides als entzündliches Geschehen. Sie gehört somit in den Formenkreis der retikulär-histiozytären Granulome und steht formal der Lymphogranulomatose nahe.

Aussprache: **Buchaly, Krauspe, Lauche, Liebegott.**

Peter (Krefeld): Zur Pathohistologie der Abt-Letterer-Siweschen Krankheit.

Bericht über einen Fall von Abt-Letterer-Siwescher Krankheit mit Übergang in Retikulosarkom bzw. Myelose.

Zweijähriger Knabe erkrankt mit Schmerzen in den Beinen, die das Gehen und Stehen unmöglich machen. Bei der Kliniksaufnahme bestand Leberschwellung, Milztumor und deutliche Anämie. Das Blutbild ergab 6200 Leukozyten, von denen 86% angeblich Lymphozyten und 2% Monozyten waren. Bis zum Tode stieg die Leukozytenzahl auf 14200 an, der Anteil der angeblichen Lymphozyten auf 92%. Röntgenologisch wurden in den beiden distalen Tibiadiaphysen Zerstörungsherde nachgewiesen. Probeexzisionen ergaben ein Retikulosarkom. Nach therapeutischer Röntgenbestrahlung zunehmende Leber- und Milzschwellung. Exitus drei Monate nach dem Auftreten der ersten Beschwerden an Verblutung während einer Probelaparotomie. Anatomisch fand sich eine erhebliche Lebervergrößerung (720 g statt normal 420 g), ein großer Milztumor (425 g statt 35 g) und Vergrößerung aller Lymphknoten. Die histologische Untersuchung ergab eine Paramyeloblastenleukämie mit ausgedehnten Infiltraten in Leber, Milz, Lymphknoten und Nieren. Die einzelnen Herde zeigten bei Färbung nach Gomori ein spärlich entwickeltes, aber deutlich erkennbares Fasernetz, dem ein Teil der Zellen anlag. Die Knochenherde ließen ein Retikulosarkom nur noch aus kleinen Nestern innerhalb eines hyalinen Narbengewebes diagnostizieren.

In Übereinstimmung mit amerikanischen Autoren, die die Abt-Letterer-Siwesche Krankheit als undifferenzierte Form der Retikulose mit Übergangsmöglichkeiten in Hand-Schüller-Christiansche Krankheit und eosinophiles Granulom auffassen, wird angenommen, daß hier bei einem mindestens klinisch typischen Abt-Letterer-Siwe sich die Retikulumzellen einmal zu Paramyeloblasten ausdifferenzierten, an anderer Stelle durch maligne Degeneration zu den Tumorzellen des Retikulosarkoms wurden. In der Literatur wurde ein ähnlicher Fall nicht gefunden.

Aussprache: **Eßbach, Fresen.**

Bruns (Jena): Akute diffuse interstitielle Lungenfibrose.

Beobachtung eines einschlägigen Falles bei einer 24 Jahre alten Bauersfrau mit alter Herzanamnese. Plötzlich einsetzende schwere Herzinsuffizienz vier Wochen vor dem Tode mit Cor pulmonale, Orthopnoe und schleierartiger Lungentrübung im Röntgenbild. Keine Bronchopneumonien, nur geringes Fieber.

Pathologisch-anatomisch diffuse und grobknotige interstitielle Fibrose, stecknadelkopfgroße Granulome der Leber und intrathorakalen Lymphknoten. Schwere Rechtshypertrophie des Herzens. Im Frischabstrich der Lunge zahlreiche gramnegative Protozoen. Histologisch diffuse chronische interstitielle Pneumonie mit diffuser Lungenfibrose ohne Bronchopneumonien. Des weiteren Alveolarzellablösung und -nekrose. Umbau der Alveolarsepten zu hyalinen Bändern. Im Interstitium der Lunge, den Sinusoiden von Leber und Milz, in den Erythrozyten und Tubuluslichtungen der Niere bei Giemsa-Färbung mehrkernige Parasiten bis zu 2 μ Größe. Es fehlen enzystierte Erregerformen. Der Parasit läßt sich morphologisch vom Toxoplasma unterscheiden.

Die Erythrozyteneinschlüsse (Hämosporidien) sind birnenförmig. Vermutlich gehört der Parasit zu den Piroplasmen (Babesia bigemina).

Klinisch und pathologisch gleichartige Krankheitsbilder (12 Fälle) sind bisher nur in Nordamerika beobachtet worden. Ein Erregernachweis (Virus?) ist hier nicht gelungen. Ob es sich bei der vorliegenden Beobachtung tatsächlich um eine Babesiose des Menschen handelt, wird noch weiter untersucht werden müssen.

Aussprache: **Meessen, Löblich.**

di Biasi (Bochum): Aluminiumhydroxydgranulome beim Menschen.

Nach der Einspritzung von Tetanol, einem Adsorbatimpfstoff der Behring-Werke zur aktiven Tetanusschutzimpfung, bei dem das Tetanustoxoid an Aluminiumhydroxyd adsorbiert ist zur Erzielung einer langanhaltenden Wirkung, treten in einigen Fällen an der Impfstelle abszeßähnliche bzw. granulomartige Veränderungen auf, die den von Cohrs und Schulte bei Tieren beobachteten Veränderungen entsprechen. Die Herde zeigen einen nach einigen Wochen stark entwickelten, breiten Saum aus großen Epitheloidzellen, die von einem tuberkulösen Epitheloidzellgewebe leicht zu unterscheiden sind. In der Lichtung der Herde und im Epitheloidzellsaum finden sich zahlreiche vielgestaltige Schollen, die wahrscheinlich durch Verbindung von Al-Hydroxyd mit Eiweiß entstehen. Diese Schollen finden sich schon im Impfstoff, werden aber wahrscheinlich im Körper noch verändert. Die Herde vernarben sehr langsam. Nach knapp einem Jahr waren in der Narbe noch Reste des Hohlraumes und Schollen zu sehen.

Aussprache:

Cohrs: Es bestehen tierartliche Unterschiede. Während beim Rind, Kaninchen und Meerschweinchen regelmäßig Granulome nach der Injektion entstehen, bilden sie sich beim Schwein nicht oder nicht regelmßig. Neben der Schollenbildung bilden sich beim Rind auch kristalloide Bildungen in Form von Nadeln oder Säulen.

Nordmann, Löblich und **Koch** (Hannover): Resorption und Transport von Quarzkristallen bei Lebendbeobachtung.

In einer Serie von etwa 50 Tierversuchen und einer Versuchsdauer von wenigen Stunden bis zu 16 Tagen ist festgestellt worden, daß ins Gewebe eingebrachte Quarzkristalle in präformierten Hohlräumen (Bauchhöhle, Lymphbahn) einzeln zellfrei schweben oder wandständig werden können, daß sie in Gruppen von Fibrin eingeschlossen werden und mit Zellen zusammen Agglutinate bilden und innerhalb der Agglutinate auch von Makrophagen umschlossen werden können. In Massendepots folgt eine Abkapselung und Entwicklung von Fremdkörperriesenzellen, bei kleinen Gruppen eine Umhüllung mit Fibrin und Fibrozyten, bei einzelnen Kristallen keine sichtbare Reaktion.

Aussprache: **Giese, Güthert.**

Güthert: Die schönen experimentellen Untersuchungen von den Herren Nordmann und Mitarbeitern scheinen mir nicht nur für die Eigenfunktionen der Lymphbahnen von Bedeutung zu sein, sondern auch für die Verbindung der Lymphbahnen mit anderen Organsystemen. Die Staubaufnahme in die Lunge und der weitere Staubtransport aus den Alveolen in die Lymphbahnen ist bisher am lebenden Objekt noch nicht beobachtet worden. Wir sind lediglich auf die Deutung histologischer Momentbilder angewiesen und stehen im allgemeinen auf dem Standpunkt, daß der Staub aus den Alveolarlichtungen in die Lymphbahnen vermittels zellulären Transportes oder frei erfolgt. Dabei sollen sowohl die Zellen als auch die freien Staubpartikel durch die Alveolarwandungen, zum Teil sogar durch die Alveolarepithelien in die Lymphbahnen des Lungengerüstes einwandern. Wir haben nach experimentellen Untersuchungen vor Jahren die Ansicht geäußert, daß auf Grund der histologischen Bilder im experimentellen Staublungenversuch die Lymphbahnen des Lungengerüstes in offener Kommunikation mit den Alveolarlichtungen stehen und daß durch die beim Ein- und Ausatmen entstehenden Druck- und Sogverhältnisse der Staub aus den Alveolarlichtungen direkt in die Lymphbahnen eingeschwemmt wird.

Diese Vorstellungen, zu denen wir auf Grund histologischer Präparate gekommen sind, sind exakt nur durch Lebendbeobachtungen zu erhärten. Vielleicht gelingt es den Herren Nordmann und Mitarbeitern, in heute angekündigten späteren Untersuchungen am lebenden Objekt diese Beobachtungen zu machen und damit unsere Vorstellungen vom Transport des Staubes aus den Alveolarlichtungen in die Lymphbahnen der Lunge zu erhärten. Die heute von den Herren Vortragenden erwähnten Ergebnisse an der Regio pancreatica bestärken uns in der Annahme, daß der Staub aus den Alveolen in die Lymphbahnen fast ausschließlich auf direktem Wege gelangt.

Krauspe, Lauche.

Mohr (Münster): Über Gewebsreaktionen bei Applikation von Dentalkunststoffen.

Unter den Umwelteinflüssen auf den menschlichen Organismus haben die Kunststoffe verschiedenartigster chemischer Konstitution in zunehmendem Maße an Bedeutung gewonnen und finden in der Medizin, insbesondere in der Zahnmedizin und der Chirurgie, immer zahlreicher Verwendung. In der Zahnmedizin werden heute sowohl zur Herstellung von Prothesen als auch zur Füllung von Zähnen und in der Chirurgie als alloplastisches Material, z. B. zur Deckung von Knochendefekten, als Hüftgelenksprothesen, als Span bei Nasenkorrekturen usw., mehr

und mehr Polymerisate aus der Gruppe der Polyacrylsäureester zur Anwendung und mit der lebenden geweblichen Substanz des Organismus in besonders engen Kontakt gebracht. Die bisher bekanntgewordenen klinischen und experimentellen Untersuchungen hinsichtlich ihrer Verträglichkeit und der durch sie ausgelösten Gewebsreaktionen stützen sich ausschließlich auf die Prüfung der fertig verarbeiteten Endprodukte der einzelnen Stoffe, während sie in nicht polymerisiertem Zustand bisher überhaupt kein Interesse fanden.

Unseren eigenen Untersuchungen liegen die Stoffe Paladon, Palapont und Palavit zugrunde, die sowohl in polymersiertem als auch in nicht polymersiertem Zustand 500—800 g schweren Meerschweinchen in Vollnarkose in die durch einen Bauchwandschnitt eröffnete Bauchhöhle eingebracht wurden. Bei den verwendeten Substanzen handelt es sich chemisch um Polymethacrylsäuremethylester in reiner Form ohne Zusatz von Weichmachern. Sie werden als Pulver (Polymer) mit der dazugehörigen Polymerisationsflüssigkeit (Monomer) geliefert. Dem Polymer ist als Polymerisationskatalysator Peroxyd beigefügt.

An dieser Stelle sei, infolge der Kürze der zu Verfügung stehenden Zeit, lediglich über Gewebsveränderungen berichtet, die durch die Applikation des Polymers der verwendeten Substanzen verursacht werden. Wir verabfolgten jedem Tier 0,25 g des handelsüblichen Pulvers und verfolgten im Zeitreihenversuch den Ablauf der peritonealen Reaktionen. Das Material wurde in 4%igem neutralen Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und 7 μ dick geschnitten. Färbungen: HE, van Gieson und Silberimprägnation nach Gomöri. Bei den nach 24 Stunden getöteten, mit Palavit und Palapont behandelten Meerschweinchen fanden sich die eingebrachten Kunststoffpartikel makroskopisch zu Konglomeraten verbacken in der freien Bauchhöhle. Die histologischen Präparate dieser verklumpten Teilchen ließen erkennen, daß die einzelnen Kügelchen des Polymers nicht nur eine einfache Aneinanderlagerung aufwiesen, sondern von Histiozyten umgeben und unter Mitbeteiligung dieser Zellen zu den gefundenen Partikeln verklebt waren. Demgegenüber fanden sich bei den Paladontieren im Bereich der Kontaktstellen zwischen dem Kunststoff und dem Peritonaeum im angrenzenden Gewebe zunächst erhebliche leukozytäre Infiltrate. Im weiteren Verlauf kam es vom 4. Tage ab an den Kontaktstellen bei allen drei Stoffen zur Ausbildung eines ausschließlich aus Histiozyten bestehenden, uniformen Granulationsgewebes, wobei nach Proliferation der Deckzellen die Histiozyten die Kunststoffpartikel förmlich umflossen und dem Gewebsverband einverleibten. Nach fünf Wochen war dieser Vorgang abgeschlossen, so daß sich der gesamte eingebrachte Kunststoff nunmehr anhängselförmig in ovalen Gebilden an das Omentum, vorwiegend an das Pankreasgekröse angelagert fand. Diese mit einem gefäßführenden Stiel mit dem Omentum verbundenen Anhängsel waren zirkulär von einer aus einzelnen Fasern bestehenden, bindegewebigen und zur Bauchhöhle hin mit Deckzellen abgedeckten Kapsel umgeben. Mikroskopisch boten die Schnitte dieser Anhängsel das Bild eines aus Fremdkörperriesenzellen und Histiozyten aufgebauten, gut vaskularisierten Fremdkörpergranulationsgewebes, indem die Ausgestaltung der Riesenzellen von der Größe der in ihnen befindlichen Kunststoffpartikel abhängig ist. Wesentliche Veränderungen dieses feingeweblichen Bildes traten in der bisher 19wöchigen Beobachtungszeit nicht ein. Von der 12. Woche an fallen in der Silberfärbung Faserbildungen in den vorwiegend aus Histiozyten gebildeten Septen auf, die nach 19 Wochen auch in der van Gieson-Färbung nachgewiesen werden können. Diese argyrophilen Fasern entwickeln sich jedoch nicht nur im Zwischengewebe der Granulome, sondern auch unmittelbar angrenzend an die eingeschlossenen Kunststoffteilchen vom Randgebiet ausgehend zum Zentrum der Einschlüsse hin ausgerichtet. Die Faserrichtung ist dabei mehr radiär als zirkulär, welches insbesondere nach 19 Wochen deutlich zum Ausdruck kommt. Diese Veränderungen scheinen uns ein Anhalt dafür zu sein, daß der eingebrachte Kunststoff im Plasma der Riesenzellen abgebaut und das sich vermindernde Volumen der Einschlüsse durch Faserbildung ausgeglichen wird. Die Annahme des Abbaues findet auch in der Gewichtsverminderung der eingebrachten Kunststoffmenge, die durch Herauspräparieren und Wiegen der Granulome und Einschlüsse vermittelt wurde, ein Stütze. Die Beobachtungen sind noch nicht abgeschlossen und werden fortgesetzt.

Es ergibt sich somit aus den bisherigen Untersuchungen, daß das Polymer der verwendeten Stoffe Paladon, Palapont und Palavit nicht als indifferenter gewebsfreundlicher Stoff angesprochen werden kann, sondern es sich um aktive Fremdkörper handelt, auf die der Organismus in charakteristischer Weise reagiert. Die Ursachen dieser an dieser Stelle erstmalig berichteten, durch nicht polymerisierte Polymethakrylsäuremethylester hervorgerufenen Gewebsreaktionen sind noch nicht ausreichend geklärt. Um die Klärung der Frage, ob das dem Polymer als Polymerisationskatalysator zugesetzte Peroxyd oder die reinen Polyakrylsäureester selbst den wesentlichen Faktor für die Ausbildung der Fremdkörperreaktion bilden, sind wir zur Zeit in weiteren Untersuchungen bemüht. (Erscheint ausführlich an anderer Stelle.)

Aussprache: **Bruns.**

Kracht (Borstel und Kiel): Experimentelle Untersuchungen mit Wachstumshormon.

Das Wachstumshormon (STH) wird von den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet. Hierfür sprechen nicht nur die Befunde eines eosinophilen Adenoms oder diffuser eosinophiler Hyperplasie bei Akromegalie oder Riesenwuchs, sondern auch qualitative und quantitative Strukturänderungen dieses Zelltyps nach Hormonzufuhr im Experiment. Bei der Ratte findet sich unter STH eine Verkleinerung von Kern und Zytoplasma: die Kern-

durchmesser sind als Ausdruck dieser Inaktivitätsatrophie gegenüber der Norm verkleinert. Die Z. fasciculata der Nebennierenrinde wird progressiv transformiert, obgleich im STH kein ACTH enthalten war. Diese Wirkung bleibt am hypophysektomierten Tier aus. Es wird angenommen, daß STH selbst keine kortikotropen Eigenschaften besitzt, sondern eine Mehrausschüttung von ACTH aus dem HVL bewirkt und damit nur indirekt die Z. fasciculata aktiviert. Wahrscheinlich bedingt das Wachstumshormon eine Sekretionsumstellung der Rinde zugunsten von Desoxycorticosteroiden. STH stimuliert die Z. glomerulosa des hypophysektomierten Tieres: karyometrische Untersuchungen sprechen dafür, daß es sich hierbei um einen direkten Tropismus handelt. Im Gegensatz zur üblichen zahlenmäßigen A-B-Zellrelation der Pankreasinseln werden die Kerndurchmesser beider Zelltypen als Indikator des Funktionszustandes herausgestellt. Nach Hypophysektomie verkleinern sich die Kerne der A-Zellen, dieser Effekt ist durch STH reversibel. Beim Normaltier wird dagegen keine Stimulierung der A-Zellen erreicht. Dieser Befund deutet auf einen hypophysär regulierten noch unbekannten Steuerungsmechanismus hin und beweist andererseits α-zytotrope Eigenschaften des STH. Umgekehrt proportionale Verhältnisse zeigen die B-Zellen des hypophysektomierten Tieres. STH bewirkt hier eine Abnahme der Kerndurchmesser, während die Werte unbehandelter hypophysektomierter Tiere ganz denen intakter Kontrollen entsprechen. Danach ist sicher, daß die B-Zellen keiner direkten hypophysären Regulation unterliegen. Durch Hypophysektomie wird eine Gleichgewichtsregulation zwischen A- und B-Zellen enthemmt, so daß nunmehr der auch aus anderen experimentellen Ergebnissen gesicherte Antagonismus zwischen STH und Insulin auch seinen morphologischen Niederschlag am Produktionsort findet.

Meyer, O. (Schwerin): Ein Fall mit hochgradriger sackartiger Erweiterung des Pfortaderstammes.

Der Fall, über den ich Ihnen kurz berichten möchte, verdient wegen der besonderen klinischen Begleitumstände und weil er eine außerordentliche Rarität darstellt, der Vergangenheit entrissen zu werden.

Aus der Krankengeschichte ist zu bemerken:

45jähriger Mann, Maurer, 1940 Gelbsucht. Von 1940 bis 1950 anscheinend keine besonderen Erkrankungen. Die letzte Erkrankung begann zwei Monate vor dem Tode mit Schmerzen im ganzen Bauch und Anschwellen des Leibes, gelegentlichen Durchfällen. Wegen dieser Beschwerden erfolgte vier Wochen vor dem Tode Einlieferung in das Krankenhaus. Hier wurde ein Aszites mäßigen Grades festgestellt, der sich in den nächsten Wochen spontan zurückbildete. Sämtliche Untersuchungen auf Leberschädigung fielen negativ aus. Röntgenuntersuchung des Darmes ergab keinen Anhalt für einen Tumor. Deshalb wurde an Pfortadertrombose gedacht. Am 9. Dezember 1950, vier Wochen nach der Einlieferung in das Krankenhaus erfolgte Exitus durch unstillbares Bluterbrechen, das auf geplatzte Ösophagusvarizen zurückgeführt wurde.

Die Sektion ergab: Über mannsfaustgroße, sackartige Erweiterung der Pfortader mit diffuser Erweiterung des Pfortaderstammes auf über Daumendicke und etwa gleichstarker Erweiterung der Milzvenen. Milztumor von 17 × 12 × 5 cm Größe. Glatte, etwas harte Leber von 28 × 20 × 8 cm Größe. Massive, frische Blutung in den Magen aus geplatzten Ösophagusvarizen. Histologisch fand sich eine mäßige Atrophie der Leberzellbalken ohne Zirrhose, Stauungsinduration der Milz. Keine besonderen Veränderungen in den Venenwänden außer einer leichten, gleichmäßigen, fibrösen Wandverdickung. Die Lebervenen zeigten keine Anomalien. An Aorta und großen Arterien geringe arteriosklerotische Veränderungen. Herz normal.

Zu diesem Befund ist folgendes zu bemerken:

Die Tatsache der beträchtlichen diffusen Erweiterung der Milzvenen und der Milztumor, der zweifellos durch Blutstauung bedingt gewesen ist, kann als eindeutiger Beweis dafür angesehen werden, daß die aneurysmatische Erweiterung der Pfortader ein beträchtliches Zirkulationshindernis darstellte. Es ist anzunehmen, daß dieses Zirkulationshindernis als Krankheitsfaktor erst etwa zwei Monate vor dem Tode — mit Beginn der Krankheitssymptome — in Erscheinung getreten ist. Vor diesem Zeitpunkt scheint der Blutrückfluß aus dem Pfortadersystem also noch leidlich funktioniert zu haben. Das besagt aber natürlich nicht, daß die sackartige Pfortadererweiterung sich erst zu genanntem Termin gebildet hat. Sicher ist dies schon lange vorher vorhanden gewesen, hat aber erst zwei Monate vor dem Tode zur Auslösung von Krankheitserscheinungen geführt. Seit dieser Zeit bestanden offenkundige Kompensationsstörungen, die sich in den erwähnten Krankheitssymptomen manifestierten. Es fragt sich nur, wie lange vorher schon ein gleichwertiger Status im Pfortadergebiet vorhanden gewesen ist, aber durch die vis a tergo soweit kompensiert war, daß keine Krankheitserscheinungen auftraten, bzw. ob es aus einem wesentlich geringgradigerem Zustand von Pforterweiterung, der einen Gefäßwandtonus noch möglich machte, in verhältnismäßig kurzem Zeitraum, der dann in die Zeit der Krankheitsausbildung zu verlegen wäre, zu dem vorliegenden Zustand und damit zu den Kompensationsstörungen, die zur Erkrankung führten, gekommen ist. Eine eindeutige Antwort auf diese Frage wird man wohl kaum geben können, doch scheint es mir ziemlich sicher zu sein, daß der vorliegende Zustand sich ganz allmählich, im Laufe von Jahren wahrscheinlich entwickelt hat und daß lange, bevor die ersten Krankheitserscheinungen auftraten, bereits ein ähnlicher Zustand bestanden hat, wie er bei er Sektion gefunden wurde, mit Milztumor und Ösophagusvarizen usw., ein Zustand, der durch Blutdrucksteigerung und die in der Atmung enthaltenen kreislauffördernden Kräfte soweit kompensiert wurde, daß schwere Krankheits-

erscheinungen ausblieben. Die Erfahrungen, die bei dem Krankheitsbild der Leberzirrhose, der Pfortaderthrombose und ähnlichen Erkrankungen gesammelt sind, können als Stützen für diese Annahme angesehen werden. Außerdem spricht gegen die Annahme eines mehr akuten Ablaufes dieses Vorganges das Fehlen entzündlicher Veränderungen oder Zeichen abgelaufener Entzündung in der Wand des erweiterten Venenabschnittes. Über die Entstehungsursache der Phlebektasie des vorliegenden Falles ist nach diesen Ausführungen folgendes zu sagen: Eine Druckerhöhung im Pfortadergebiet als Folge eines mechanischen Hindernisses kommt nicht in Frage, denn ein mechanisches Hindernis im Abflußgebiet der Pfortader oder im Pfortaderstamm ist auszuschließen. Krankhafte Prozesse in der Venenwand, die den Anstoß für die Venenerweiterung gegeben haben könnten, sind ebenfalls nicht vorhanden.

Somit bleibt nur die Annahme übrig, daß eine Phlebektaide auf kongenitaler Anlage vorhanden gewesen ist und daß die anlagemäßig bedingte abnorme Weite der Pfortader selbst die Ursache zu der dann im Laufe des Lebens erfolgten Ausweitung bis zu dem beim Tode festgestellten Grade gewesen ist.

Damit kann der Fall als Gegenstück zu den Befunden von kavernomartigem Bau der Pfortader angesehen werden, die ja auch, wenigstens zum Teil als anlagemäßig bedingt angesehen werden.

In der Literatur ist offenbar ein analoger Fall bisher nicht beschrieben.

Ich fasse zusammen:

Das Besondere des vorliegenden Falles ist:

1. Der ungewöhnlich große Umfang der Venenerweiterung, der schließlich einen kontinuierlichen Rückfluß des Blutes aus der Bauchhöhle zum Herzen unmöglich machte.
2. Der Umstand, daß ein mechanisches Hindernis für die Entstehung der Phlebektasie nicht vorhanden war.
3. Die Tatsache, daß eine Beobachtung dieser Art — soweit ich die Literatur einsehen konnte — bisher beim Menschen wenigstens nicht gemacht worden ist.

Fink (Magdeburg): Über intrahepatische Gallengangshyperplasien mit Komplikationen.

Es wird über eine anlagemäßig bedingte Differenzierungsstörung der intrahepatischen Gallengänge berichtet. Die Entstehung der nichtkapillaren intrahepatischen Gallengänge wird nach den als bewiesen angesehenen Vorstellungen Hammars aus einer sekundären Gallengangsplatte abgeleitet. Als Gegenüberstellung zu dem von Essbach beschriebenen Fall einer Agenesie der intrahepatischen Gallengänge wird auf die bereits bekannten Hyperplasien der intrahepatischen Gallengänge hingewiesen, bei denen die Leber makroskopisch durch eine weiße Marmorierung der Ober- und Schnittfläche ein zirrhoseähnliches Bild bietet. Die Formabwegigkeit könnte als „cholangiodysplastische Pseudozirrhose“ bezeichnet werden. Wie eine Beobachtung lehrt, kann diese Cholangiohyperplasie auch noch im Erwachsenenalter vorkommen. Bei einem einschlägigen Fall war zu der Plusvariation der sekundären Gallengangsplatte als Komplikation eine schwere akute intrahepatische Cholangitis hinzugetreten. Die großen Gallengänge und die Gallenblase waren frei von entzündlichen Veränderungen.

Es ist anzunehmen, daß die intrahepatischen Gallengangshyperplasien einen locus minoris resistentiae darstellen, der zu entzündlichen Veränderungen neigt. Somit könnte sich eine cholangiodysplastische Pseudozirrhose schließlich durch hinzutretenden Infekt zu einer echten Zirrhose weiterentwickeln.

Aussprache: **Terbrüggen.**

Schümmelfeder, N. (Münster): Eine außergewöhnliche Blutgefäßgeschwulst der Lunge.

Demonstration eines bei einem 11jährigen Jungen im linken Lungenoberlappen entstandenen, die gesamte linke Pleurahöhle ausfüllenden, Zwerchfell und Mittelfell vordrängenden Tumors, der mit der Brustkorbwand allseitig fest verwachsen war und unter Usurierung der 3. und 4. Rippe zur Vorwölbung der seitlichen Brustwand sowie zur Kompression der restlichen Lungenanteile geführt hatte. Klinische Symptome (Hämoptoe, Atemnot) waren erstmalig etwa vier Wochen vor dem Tod im Anschluß an eine Radtour von 60 km aufgetreten. Die von einer derben, fibrösen Membran umgebene Geschwulst war oberflächlich fleckig blaurot und blaugrau gefärbt. Die Schnittflächen boten ein buntes Bild mit fleckig grauweißlichen und bräunlichroten Gewebsanteilen sowie blut- und detritusgefüllten Hohlräumen verschiedener Form und Größe. Feingeweblich fand sich vorwiegend hämangiomatöses Gewebe mit Ausdifferenzierung verschiedenartigster Gefäßanteile einschließlich kavernöser Bildungen. An einzelnen Stellen fanden sich unscharf umschriebene Bezirke wenig differenzierter, jugendlicher Zellen, die teilweise recht polymorph gestaltet waren und zahlreiche Zellteilungsfiguren aufwiesen. Nur wenige Anteile erhaltenen Lungengewebes waren festzustellen, in vorhandenen Bronchialresten ließ sich häufig Plattenepithelmetaplasie nachweisen. Erst nach eingehender histologischer Untersuchung konnten neben den hämangiomatösen Anteilen auch Knorpelinseln, kleine Plattenepithelzysten, tubuläre Drüsen und Galle produzierende Leberzellbalken festgestellt werden. Die demonstrierte Geschwulst ist damit aufzufassen als ein in einzelnen Anteilen sarkomatös proliferierendes, vorwiegend Gefäßgewebe enthaltendes Teratom der Lunge.

Aussprache: **Eck, Eßbach.**

Hüther (Bremen): Die Hirschsprungsche Krankheit als Folge einer Entwicklungsstörung der intramuralen Ganglien.

Bei 20 Fällen von Hirschsprungscher Krankheit wurde von Rehbein das sogenannte enge Segment nach der Methode von Swenson operativ entfernt und von uns untersucht. Dieses enge Segment schließt distal an den erweiterten und hypertrophen Teil des Colon an. Im engen Segment, das stets das Rektum und mehr oder weniger lange Teile des Colon umfaßt, fehlen die Ganglien des Auerbachschen und Meißnerschen Plexus völlig. An Stelle der Ganglien finden sich reichlich grobe, vorwiegend marklose Nervenstämme. Durch den Ausfall der Funktion im aganglionären Abschnitt kommt es demnach zu Entleerungsstörungen mit sekundärer Erweiterung und Hypertrophie des proximalen Darmabschnittes. Das primäre Fehlen der Ganglien muß also als das Wesen der Hirschsprungschen Krankheit betrachtet werden. Fast in allen Fällen kam es nach operativer Entfernung dieses engen Segmentes zu einer normalen Darmtätigkeit mit Rückgang der Darmerweiterung. Nur Fälle derartiger Pathogenese sollten mit Bodian als Morbus Hirschsprung, alle anderen genetisch unklaren als idiopathisches Megacolon bezeichnet werden. Wahrscheinlich sind die groben Nervenstämme im aganglionären Abschnitt von außen in die Darmwand eindringende vegetative Nerven. Ob sie allerdings nach Bodian vorwiegend parasypathisch sind, oder ob sich nicht ebenso sympathische Nerven daran beteiligen, wie wir glauben, da sie ja vorwiegend marklos sind, muß vorläufig offenbleiben. Durch das Fehlen der Peristaltik, ist weiter ein Hinweis gegeben, daß die eigentliche Darmmotorik an die intramuralen Ganglien gebunden ist. Die von außen in die Darmwand einwachsenden groben Nervenbündel sind nicht in der Lage, eine normale Darmfunktion auszulösen. In Serienuntersuchungen von Föten aller Altersstufen wurden bereits bei einem sechs Wochen alten, 18 mm langen Embryo Ganglien gefunden. Die Differenzierung der intramuralen Ganglien schreitet kranio-kaudal fort und läuft parallel der Differenzierung des ganzen Darmrohres. Eine Ausnahme bildet das Rektum, in dem bereits früher differenzierte Ganglien nachgewiesen werden konnten als im übrigen Colon. Für das Rektum wird deshalb von uns ein von kaudal nach kranial fortschreitender Differenzierungsweg angenommen. Ob die Ganglien durch Einwanderung oder autochthon entstehen, ist ungeklärt. Unsere Befunde sprechen für die Einwanderungstheorie. Der Eintritt der Entwicklungsstörung muß u. E. sehr frühzeitig erfolgen. Die Frage der Ätiologie ist noch ungeklärt, das wiederholt beobachtete familiäre Vorkommen spricht für eine Störung der Erbanlage.

Aussprache: **Büngeler, Giese, Liebegott.**

Liebegott: In einem Fall von operativ entferntem Megacolon bei einem 17jährigen Jungen waren histologisch im Bereich des Rekto-Sigmoid die intramuralen Nervengeflechte nachzuweisen, die aber nur einzelne Ganglienzellen enthielten, während an der proximalen Resektionsstelle des Dickdarms in den Nervengeflechten sehr reichlich Ganglienzellen vorhanden waren. Gleichzeitig wurde im Bereich des erweiterten Darmrohres eine das ganze Darmrohr zirkulär umfassende, sich aus den Tänien des nicht erweiterten Rekto-Sigmoid heraus fächerförmig entwickelnden Längsmuskulatur mit ausgesprochener Hyperplasie beobachtet. Es wird zur Diskussion gestellt, ob nicht mit der Entwicklungsstörung der intramuralen Ganglien eine Fehlanlage der Dickdarmmuskulatur verknüpft ist.

Krauspe.

Löblich (Hannover):

Bericht über vier Beobachtungen, die klinisch schwere Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems aufwiesen. Als anatomisches Substrat für die klinischen Befunde fanden sich in den jeweiligen Regulationsarealen des Zentralnervensystems zweimal eine reine, in den Formenkreis der Diastematomyelien gehörige Mißbildung, einmal eine Mißbildung in Kombination mit einer luetischen Meningomyeloenzephalitis und in einem Fall eine Karzinose der Hinterwurzeln des Rückenmarkes. Diskussion der pathogenetischen Zusammenhänge zwischen anatomischem Befund und klinischem Bild und der Beziehungen der Beobachtungen zur Gruppe der sogenannten „neuralpathologischen Krankheitsprozesse".

Seifert (Leipzig): Zur Pathologie der kindlichen Speicheldrüsen.

Die kindlichen Speicheldrüsen — ein etwas stiefmütterlich behandeltes Gebiet der morphologischen Pathologie — zeigen bei systematischer Untersuchung eine Fülle interessanter Befunde auf, die für die Ätiologie und Pathogenese zahlreicher Krankheitsbilder des Kindesalters von Bedeutung erscheinen. Es wird, belegt durch zahlreiche farbige mikroskopische Diapositive, ein kurzer Bericht über charakteristische gestaltliche Veränderungen der Parotis, Glandula sublingualis und submandibularis im Hinblick auf drei aktuelle Krankheitsgruppen des Kindesalters gegeben: a) die zystische Pankreasfibrose, b) die Zytomegalie, c) die akuten Infektionskrankheiten des Kindesalters. Der Untersuchung lagen einige Hundert Kindersektionen zugrunde.

a) Zystische Pankreasfibrose: Beobachtet wurden 13 eigene Fälle, d. h. etwa 3–4% des eigenen kindlichen Sektionsgutes entfielen auf die zystische Pankreasfibrose. Hinsichtlich der Ätiologie erscheint die Ansicht Farbers am wahrscheinlichsten, daß es sich um eine rezessiv-vererbbare generalisierte Sekretionsstörung infolge Dysfunktion des vegetativen Nervensystems handelt (sogenannte Mukoviszidose), wofür neben der experimentellen Erzeugung des Krankheitsbildes durch Pilokarpininjektionen bei der Katze die Erfolge der Splanchnikusblockade sowie die Miterkrankung der bronchialen und trachealen Schleimdrüsen, der Magen- und Brunnerschen



Drüsen sowie der Speicheldrüsen sprechen. In den eigenen Fällen fanden sich dem Pankreasbefund analoge Veränderungen vorwiegend in der Glandula sublingualis, geringer auch in der Glandula submandibularis und Parotis mit zystischer Erweiterung des Gangsystems sowie zystischer Umwandlung und Verschleimung der mukösen Endstücke, ohne daß Gangatresien oder andere angeborene Bildungsfehler vorlagen. Der Schleim zeigt bei Azanfärbung eine Metachromasie, wie es am alternden Schilddrüsenkolloid beschrieben wurde. Dieser Befund wird als Ausdruck der Sekretionsstörung mit Bildung eines besonders viskösen Sekretes gedeutet und die daraus resultierende Zystenbildung als „dyschylische Zyste" bezeichnet.

b) Zytomegalie: In 18 Fällen des eigenen Untersuchungsmaterials wurden die charakteristischen Veränderungen der Zytomegalie aufgefunden. Nach kurzer Schilderung des Krankheitsbildes (auch Speicheldrüsenviruserkrankung, Einschlußkörperchenkrankheit oder Krankheit mit protozoenähnlichen Zellen genannt) wird kurz auf die Natur der Kerneinschlüsse eingegangen. Am konstantesten weist die Parotis zytomegale Zellen auf, weniger oft die Glandula submandibularis, am seltensten die Glandula sublingualis. Interessant war besonders die Tatsache, daß sämtliche 18 Fälle von Zytomegalie gleichzeitig eine typische plasmazelluläre interstitielle Pneumonie hatten und daß im eigenen Material kein Fall von Zytomegalie ohne interstitielle Pneumonie beobachtet wurde und nur zwei Fälle von interstitieller Pneumonie ohne Zytomegalie aufgetreten waren. In den Alveolen wurden in allen Fällen die von Vanek und Jirovec, Hamperl, Pliess u. a. beschriebenen, von Giese als Hefekolonien gedeuteten Pneumocystis carinii gefunden. Die Bedeutung dieser Syntropie von Zytomegalie und interstitieller Pneumonie ist vorerst noch unklar, insbesondere, ob sich erst auf dem Boden einer Zytomegalie eine interstitielle Pneumonie entwickelt oder ob dieses gemeinsame Vorkommen für die gemeinsame Virusätiologie spricht und die Besiedlung der Lungen mit Pneumocystis carinii nur ein sekundäres Geschehen darstellt.

c) Kindliche Infektionskrankheiten: Bei Scharlach, Poliomyelitis sowie anderen Infektionskrankheiten des Kindesalters findet sich häufig eine Miterkrankung der Speicheldrüsen in Form interstitieller plasmazellreicher Entzündungen sowie katarrhalisch-eitriger Sialangitiden und perikanalikulärer Entzündungen chronischen Charakters. Daneben tritt mitunter eine schleimige Degeneration muköser Endstücke in Erscheinung.

Insgesamt scheint hier ein bisher zu wenig beachtetes Objekt der morphologischen Untersuchung vorzuliegen, von dem aus mancher Einblick in die Ätiologie und Systematisierung zahlreicher Krankheitsbilder des Kindesalters möglich erscheint.

Aussprache: **Krauspe, Fßbach.**

Eßbach: Das Vorkommen von Kerneinschlüssen in Speicheldrüsen kann bei fast allen Fällen von interstitieller Pneumonie bestätigt werden. Bemerkenswert sind aber besonders Einschlußkörper im Protoplasma solcher Kernkörperzellen. Die Einschlüsse im Zytoplasma können fast die ganze Zelle ausfüllen, sie sind feinstwabig strukturiert, in den Waben liegen winzigste Körnchen, die sich chromatinartig anfärben. Diese Körperchen können unter Zellzerstörung in die Ganglumina als feinstwabige Masse ausgestoßen werden. Die Feinstruktur der Zytoplasmaeinschlüsse erinnert an die Alveolarfüllmasse bei der interstitiellen Pneumonie, so daß diese Körper vielleicht Strukturen des Pneumocystis carinii sind. Weitere Untersuchungen sind nötig. Es ist wahrscheinlich, daß sich unter der Gestalt der Einschlußkörper ätiologisch und wohl auch feinstrukturell Verschiedenes verbirgt.

Meessen, Bruns.

Suchowsky (Berlin): Veränderungen am Herzmuskel bei einem Fall von Digitoxinsuizid.

Es wird über einen Fall einer Digitoxinvergiftung berichtet. An Hand von histologischen Präparaten, die nach der Feyrterschen Färbung gefärbt waren, wird der Zusammenhang der zyanochromen Granula mit Phosphatiden erörtert. In der Zusammenballung und Vergröberung der Granula wird eine Denaturierung der Phosphatide durch die Koppelung an das Digitalispräparat gesehen. Eine Schocktheraphie mit Digitoxin, zur Erreichung einer möglichst schnellen Sättigungsdosis, wird auf Grund der Befunde und ähnlicher Fälle der Weltliteratur abgelehnt.

Schumacher (Hamburg-Eppendorf): Zur Vasomotorik der Nierenstrombahn.

Die Beurteilung von Durchblutungsänderungen an Hand von Injektions- und Schnittpräparaten ist namentlich an kompakten Organen durch Fehlerquellen belastet, die auch statistisch kaum zu eliminieren sind. Um Kreislaufänderungen relativ störungsfrei zu beobachten, wurde bei Ratten die Rot- und Infrarotreflexion der freigelegten Nierenoberfläche fortlaufend photoelektrisch gemessen. Auf diese Weise gelingt es, Änderungen des Blutgehaltes und der Sauerstoffsättigung mikroskopischer Rindenareale objektiv und über längere Zeiträume zu verfolgen. Eigene Experimente belegen das. So kommt es nach Hypophysin (2 V.E. subkut.) zu einer langsam fortschreitenden Rindenanämie, die vor allem die peritubulären Kapillarnetze betrifft. Intravenöse Injektion der gleichen Dosis führt schlagartig zur Rindenischämie; nur vereinzelt sind bluthaltige Glomerula erkennbar, die als tiefrote Schatten durch die ischämische Rindenschicht hindurchschimmern. Der divergente Kurvenverlauf im Endstadium des Experimentes zeigt an, daß die Sauerstoffsättigung des Restblutes allmählich absinkt. Nach Salyrgan (0,4 ccm + 10% des Körpergew. physiol. Kochsalzlösung subkut.) kommt es zu einer vorübergehenden Anämie der Markstrahlareale und damit zu einer eigentümlichen „Läppchenzeichnung" (Höpker und Meessen) der Nierenoberfläche.



Die Analyse aller Gefäßreaktionen ist auf die oberflächliche Rindenschicht beschränkt: in diesem Bereich liefert sie jedoch definierte Kriterien der Durchblutungsverhältnisse und damit exakte Unterlagen für die Korrelation von Kreislauf- und Parenchymphänomenen.

Staemmler, M. (Aachen): Experimentelle Beiträge zur Frage der akuten Nephrose.

Im Gegensatz zu den chronischen Nephrosen, die als primäre Stoffwechselstörungen anzusehen sind, durch die die Nieren nur sekundär in Mitleidenschaft gezogen werden, ohne daß ihre Funktion zunächst wesentlich leidet, ist das führende Symptom der akuten Nephrose die Oligurie oder Anurie mit Übergang in Urämie. Es besteht dabei oft ein Mißverhältnis zwischen dem funktionellen Versagen und dem anatomischen Befund, und auch wenn, wie bei der Crushniere oder der hypochlorämischen Nephrose, ein gröberer anatomischer Befund erhoben wird, so erklärt er vielfach nicht das völlige Versagen der Nierensekretion. Man ist deshalb geneigt, Durchblutungsstörungen eine wesentliche Rolle zuzuschreiben. Die vorliegenden Untersuchungen beschäftigen sich zunächst nur mit der Sublimatnephrose. Es werden vier Versuchsreihen demonstriert:

1. Bei intraperitonealer Injektion von 0,5 mg Sublimat in 1‰iger Lösung entwickelt sich bei der Ratte das typische Bild der Kanälchennekrose mit Verkalkung. In den Frühstadien sind die Glomerulusepithelien mitbeteiligt.
2. Reichliche Zuführung von Kochsalz in die Bauchhöhle während der ganzen Versuchszeit ändert an der Schädigung der Niere nichts. Die Sublimatnephrose kann nicht mit der hypochlorämischen Nephrose identifiziert werden.
3. Bei Versuchen mit dem Feuersalamander entsteht sowohl bei intraperitonealer, wie bei subkutaner Injektion in erster Linie eine Glomerulonephrose, während die Tubuli keine Nekrosen aufweisen aber vielfach tropfige Speicherungen erkennen lassen.
4. Bei vorübergehender Abklemmung der Nierengefäße bei der Ratte entstehen Bilder, die sehr stark an die Sublimatnephrose erinnern und den Gedanken nahelegen, ob nicht auch bei der Sublimatvergiftung ein Gefäßfaktor eine wesentliche Rolle spielt.

Aussprache: **Bruns, Terbrüggen.**

Meyer-Arendt (Hamburg): Pigmentstar (Cataracta brunescens).

Die Natur des Pigments bei der Cataracta brunescens ist bisher noch nicht sicher geklärt. Den vorliegenden Untersuchungen liegt eine operativ entbundene Linse mit einer Cataracta brunescens zugrunde, die mir von Prof. Mylius, Hamburg, liebenswürdigerweise überlassen wurde. Makroskopisch war vor allem das Innere der Linse, zum Teil radiär, rötlichbraun pigmentiert. Histologisch sah man eine völlig diffuse, homogene Ablagerung des Farbstoffs. Histochemisch ergab sich kein positiver Befund. Die mikroskopische photoelektrische Absorptionsmessung ließ, übereinstimmend in mehreren Bezirken der Cataract, zwischen 400 und 900 mμ eine deutlich zunehmende Absorption zur kurzwelligen Seite hin erkennen. Dieser Befund steht, verglichen mit den Remissionsmessungen von Edwards an der Haut verschiedener Rassen, im Gegensatz zu den Absorptionseigenschaften von Melanin und läßt daran denken, daß bei der Cataracta brunescens ein besonderes Pigment vorliegt.

v. Zedtwitz (Berlin): Die argyrohpilen Fasern des Endometriums.

Es wurden an Paraffinschnitten von 342 Cüretten die Silberfasern nach der Methode von Gömöri dargestellt und zunächst unabhängig von der Diagnose der HE-Präparate durchmustert. Aus der Vielfalt der Faserbilder ließen sich vier Typen herausstellen, die aber meist in Übergangsformen vorkamen. Der 1. Fasertyp zeigt lange, dünne, spärliche Fasern; der 2. Fasern, die zu einer Wabenstruktur formiert sind; der 3. zeigt Fasern, die büschelförmig aufgesplittert erscheinen und 4. erkennt man Fasern, die gewellt und frakturiert sind.

Bei einem nunmehr durchgeführten Vergleich mit den Diagnosen des HE-Präparates war festzustellen, daß der 1. Typ im Beginn der Proliferationsphase am häufigsten zu sehen ist, da die Wabenstruktur des 2. Types sich bei der Ausbildung der Decidua formiert. Die 3. Form resultiert bei Einsetzen der Menstruation und Abort und die 4. Form stellt sich bei der glandulären Hyperplasie am deutlichsten dar. Mit diesen Feststellungen konnten die Angaben des Schrifttums bestätigt werden. Es wurde nun an drei Fällen gezeigt, daß durch Hinzunahme des Faserbildes die Diagnose des HE-Präparates korrigiert und erhärtet werden konnte. Es handelte sich um die Bestätigung einer primären Amenorrhöe und einer verzögerten Abstoßung sowie um den Nachweis einer glandulären Hyperplasie, die im Drüsenbild stellenweise überdeckt war durch Lutein-Hormonwirkung.

Bisherige Versuche, die Silberfaserdarstellung durch Phasenkontrastbilder zu ersetzen, gaben dem Silberpräparat den Vorzug.

Aussprache: **Buchaly, Staemmler.**

Schubert (Rostock): Physikalische Methoden zfm Nachweis zerebraler Luftembolien.

Tierversuche an 80 Hunden ergaben, daß der Nachweis frischer künstlich gesetzter Luft- oder Gasembolien im Hirngewebe aber auch in anderen Organen, Herz, Niere, Milz usw. praktisch immer gelingt, wenn diese Organe in frischem Zustand einem Unterdruck von 350—250 mm Hg absolut über mehrere Tage in Formalin (10%) bis zur vollständigen Fixierung ausgesetzt wurden. Es werden hierdurch die in der Blutbahn festgefahrenen, bzw. in Virchow-Robinsch

Räume oder in die Glia eingedrungenen Gasblasen expandiert und zum größten Teil schon makroskopisch als runde, ovale, zylindrisch geformte Gasräume erkennbar.

268 Gehirne vom Menschen, zum Teil ganz frischer Leichen und verschiedener Grundkrankheiten wurden auch, ohne daß klinisch ein Verdacht der Luftembolie ausgesprochen war, in gleicher Weise zur Überprüfung des Gasgehaltes und der Möglichkeit etwa vorhandener Luftembolien im Unterdruck in Formalin fixiert. Es ergab sich erstens, daß der Gasgehalt der verschiedenen Gehirne nicht gleich ist: Kindergehirne blieben allgemein bis auf wenige Ausnahmen kompakt und zeigten damit geringen oder normalen Gasgehalt, bei einer größeren Zahl von Gehirnen Erwachsener, insbesondere von alten Leuten, zeichnete sich jedoch morphologisch erhöhter Gasgehalt in Form der schon obengenannten Gasblasen in den verschiedenen Hirnteilen ab. Während wenige Spaltungen und Gaslöcher um die Gefäße im Bereich der Stammganglien und im Marklager noch nicht zum erhöhten Gasgehalt gerechnet wurden, wurde ein solcher dann angenommen, wenn eine größere Zahl von Löchern auch in der Rinde oder in dem relativfesten Gewebe der Brücke vorhanden war. Die Gehirne wurden zum Teil völlig unter Luftabschluß in Wasser herausgenommen. Die unregelmäßige Einstreuung von bis erbsgroßer Gasblasen bei zum Teil nur 1—4 Stunden alten Leichen mit Anlehnung an die Gefäße des Hirngewebes sprach für Spontanluftembolien aus der Lunge, die zum Zeitpunkt der Agonie als Folge der hierbei fast regelmäßig beobachteten Dyspnoe bei Kreislaufdekompensation, Lungenödem, Bronchitiden, pneumonischen Prozessen, Behinderung der Atmung entstehen könnten.

Weiterhin ist ein Gerät zur Feststellung der Kompressibilität von Organen bekanntgegeben worden, mit dem sich mehr quantitativ eine Aussage über den Gasgehalt im Organgewebe (Gehirn, Lunge) machen läßt, da insbesondere Gasräume sich elektiv in starkem Maße komprimieren lassen.

Aussprache:

Knorr (Berlin-Reinickendorf): Die von Loeschcke und Schubert ursprünglich angegebenen Methoden zum makroskopischen Nachweis der arteriellen Luftembolie des Gehirns wurden am Spandauer Institut von Köhn in ausgedehnten und sorgfältigen Untersuchungen nachgeprüft und ihre Unbrauchbarkeit einwandfrei nachgewiesen. Dabei wurde ein im gesamten Gefäß- und Liquorraumsystem der Leiche herrschender Unterdruck von minus 0,2 bis minus 5,0 cm Wasser als Hauptgrund des Versagens dieser Methoden festgestellt. Auf diese Untersuchungen näher einzugehen erübrigt sich jedoch, da darüber auf der Freiburger Tagung berichtet und außerdem die Untersuchungsergebnisse an verschiedenen Stellen publiziert wurden.

Auch die Brauchbarkeit der von Schubert empfohlenen Unterwassersektionen und die Fixierung des Gehirns in der Unterdruckkammer zum Nachweis der arteriellen Luftembolie muß auf Grund bestimmter Überlegungen und Erfahrungen stärkstens angezweifelt werden; auch wurden entsprechende Zweifel in den Arbeiten Köhns bereits geäußert, doch wurde zu diesen Methoden ausführlich noch nicht Stellung genommen.

Zu den heutigen Ausführungen von Herrn Schubert möchte ich noch drei Fragen stellen:

1. Auf welchem Wege wird das unter Wasser herausgenommene Gehirn bzw. werden die Organe zur Fixierung in die Unterdruckkammer gebracht?

2. Wie oft und in welcher Menge wurde bei den Untersuchungen Luft im linken Herzen gefunden?

3. Welcher Zeitraum liegt zwischen erfolgter Luftembolie und dem Tod des Patienten, dessen Leiche bereits eine Stunde nach dem Tode seziert wurde, da ja bekannt ist, daß sich Gewebsreaktionen bzw. durch die Luftembolie gesetzte Gewebsschäden schon verhältnismäßig bald manifestieren?

Schmölder (Bremen): Chondrodystrophia calcificans congenita.

Die bisher mitgeteilten Fälle von Chondrodystrophia calcificans congenita gleichen sich in der Art der röntgenologischen Veränderungen, hinsichtlich der histologischen Befunde und hinsichtlich des Verlaufes; die Kalkablagerungen gehen zurück und können schließlich ganz verschwinden. Nahezu alle Fälle weisen Mißbildungen auf (insbesondere einseitige Extremitätenverkürzungen, Hautveränderungen und angeborene Katarakt), die wahrscheinlich mit der Grundkrankheit in ursächlichem Zusammenhang stehen.

Bei einem männlichen Säugling, der im Alter von fast 14 Wochen in stark herabgesetztem Allgemeinzustand an einer Pneumonie verstarb, fand sich ein typischer Röntgenbefund mit spritzerartigen Verkalkungen in den Epiphysen ohne chondrodysplastische Zeichen. Anatomisch bestanden makroskopisch lediglich eine ganz geringe Verkürzung des linken Oberarmes und multiple kleine Nierenzysten. Histologisch findet sich starke Vaskularisation des Knorpels mit ausgedehnten Verkalkungen mit und ohne Knorpelzellnekrosen. Die Verkalkungen werden bindegewebig resorbiert oder durch Vorwuchern von Knorpelgewebe durch lakunäre Resorption beseitigt. Als Restzustände bestehen entweder gefäßreiche bindegewebsähnliche Bezirke oder schmale Kalklamellen, die sich fast gleichende Knorpelgewebsbezirke voneinander trennen. Die enchondrale Ossifikation ist stellenweise vollkommen regelrecht, an anderen Stellen verschmälert und fast aufgehoben; ihre Unregelmäßigkeit entsteht möglicherweise durch Vordringen der Ossifikationszone in verkalkte Knorpelgewebsbezirke. Ein allgemeine Chondrodysplasie wurde äußerlich und röntgenologisch ausgeschlossen.

Aus den histologischen Befunden wird geschlossen, daß es sich um einen schubweise verlaufenden herdförmigen Vorgang vorwiegend im Bereich der Epiphysenknorpel handelt. Am Be-

ginn steht eine Schädigung in der Vitalität des Knorpels, sekundär entstehen die Verkalkungen. Die Ursache der Knorpelschädigung ist noch nicht bekannt.

Die Chondrodystrophia calcificans congenita ist wahrscheinlich eine Krankheit sui generis, es handelt sich um eine echte Dystrophie des Knorpels und es ist berechtigt, sie von der Chondrodysplasie (= klassische Chondrodystrophia fetalis Kaufmanns) abzutrennen.

Aussprache: **Gg. B. Gruber.**

Wolter (Magdeburg): Über abartige Knochenveränderungen bei konnataler Lues.

Es wird über eigenartige Knochenveränderungen bei einem drei Wochen alten, frühgeborenen Säugling berichtet. Durch stark positive WaR bei Mutter und Kind sowie durch Begleitbefunde ist eine Lues ätiologisch gesichert. Die röntgenologisch ebenfalls eindeutigen Befunde der Osteochondritis luetica und der Frühperiostitis weisen insofern Besonderheiten auf, als neben den typisch luetischen Veränderungen eigentümlich streifige Bindegewebszüge in der verbreiterten Epiphysenlinie angetroffen werden, die wohl als Folge von mechanischer Läsion und Kallusbildung nach Infraktionen in der vorbestehenden luetischen Verkalkungszone anzusehen sind. Durch diese Komplikationen kommt es zu abartigen Bildern, die in einer Verquickung von spezifischen und unspezifischen Reaktionen bestehen. Das Längenwachstum erleidet dadurch erhebliche Störungen. Es wird ferner auf die Differentialdiagnose des histologischen Bildes eingegangen.

Aussprache: **Rabl.**

Scriba, K.: Ungewöhnlicher Milzbefund bei splenomegaler Knochenmarkshemmung im Säuglingsalter (Demonstration).

Bei einem zwölf Wochen alten Knaben wurde, nachdem sich seit sechs Wochen eine zunehmende Milzvergrößerung mit erheblicher Anämie und Thrombopenie bemerkbar gemacht hatte, eine 300 g schwere Milz exstirpiert. Im Anschluß daran wurden die Blutwerte in kurzer Zeit normal. Der histologische Milzbefund ist neben einer fibrösen Verödung der Follikel und neben einer Retikulumzellvermehrung der Pulpa vor allem durch sehr zahlreiche kleine und größere, meist knötchenförmige Endothelproliferationen in den Sinus und in kleinen Venen gekennzeichnet. In ätiologischer Hinsicht ergeben weder die umfassenden Untersuchungen der Universitätskinderklinik Hamburg-Eppendorf (Prof. Dr. Schäfer), noch der histologische Milzbefund (reaktives Geschehen?) einen Aufschluß.

Aussprache: **Krauspe, Müller, Schümmelfeder, Terbrüggen.**

Stein (Berlin): Demonstration eines Falles von schwerer kongenitaler, sackförmiger Hydronephrose bei einem 82jährigen Mann infolge Abknickung des S-förmig verlaufenden Ureters. Das Nierenbecken weist zahlreiche, eindeutige Dehnungsrisse auf, die zu massiver Hämatonephrose geführt hatten. Da ein vorangehendes, auslösendes Trauma mit Sicherheit auszuschließen war, wird die für die Ausbildung der langen Schleimhautrisse entscheidende Verstärkung des Nierenbeckenbinnendruckes auf die Blutung selbst und ihre Intensität infolge variköser Stauung und Erweiterung der submukösen Gefäße zurückgeführt. Der Fall wird als Beweis der tatsächlichen, von Günther neuderings immer wieder bestrittenen Existenz von echten Fornixrissen des Nierenbeckens betrachtet. Eine Nierenbeckenblutung ist demnach nicht nur, wie Günther behauptet, durch Diapedesis, sondern, wie hier evident wird, durchaus per Rhexin möglich. Die Bedeutung der Pyelitis für die Blutungsbereitschaft, die Günther stets in den Vordergrund rückt, wird damit nicht abgestritten.

Vereinigung der pathologischen Anatomen Wiens.

Bericht über die wissenschaftliche Sitzung vom 27. Oktober 1953.

Frau **E. Ruschitzka:** Ungewöhnliche Ursache eines Defektes im Septum musculorum ventriculorum cordis.

Es wird über einen Fall berichtet mit einem großen, 2 cm im Durchmesser haltenden, kreisrunden, glattwandigen Defekt im vorderen unteren Abschnitt der muskulösen Herzscheidewand. Die Lücke findet sich am tiefsten Punkt eines Aneurysmasackes, der sich in den rechten Ventrikel vorwölbt und auf dem Boden einer umschriebenen Myomalacie sich entwickelt hatte. Eine Anomalie im Verlauf und in der Verzweigung der Kranzgefäße wird dabei als bedeutungsvoll angesehen. Der Patient hat die Perforation mehr als drei Monate überlebt und kam unter den Zeichen der Rechtsherzdekompensation ad exitum. (Erscheint ausführlich andernorts.)

Diskussion:

Herr **K. P. Fiselsberg** zeigt Photographien einer frischen Perforation der Kammerscheidewand bei einem anteroseptalen Herzinfarkt (Obduzent: F. Paul). Auf Grund einer Publikation vor 30 Jahren von F. Brunn, Wien, ließ sich die Diagnose klinisch stellen. Prognose und Differentialdiagnose werden erwähnt.

Herr **Slapak** konnte an der Poliklinik (interne Abteilung und Herzstation) zwei Fälle von Septumperforationen bei frischem Myocardinfarkt beobachten. Bei dem einen Fall handelt es sich um einen 70jährigen Mann mit frischem Vorderwandinfarkt und Septumbeteiligung. Exitus am 16. Tag der Krankheit. Autopsie: frischer Vorderwandinfarkt mit Septumbeteiligung. Im

mittleren Drittel des vorderen Anteiles des Septums ein fingerdicker, unregelmäßig fetzig begrenzter Defekt, zahlreiche wandständige Thromben an beiden Seiten des Septums. Klinisch war nur ein leises systolisches Geräusch über dem Herzen zu hören.

Bei dem zweiten Fall (von Kiss bereits zweimal publiziert und von Freundlich demonstriert) handelt es sich um einen 68jährigen Mann mit frischem Vorderwandinfarkt und Septumbeteiligung. Exitus am fünften Tag der Krankheit. Autopsie: frischer Vorderwandspitzeninfarkt mit Septumbeteiligung, akutes Aneurysma der Vorderwand und des Septums. Im unteren Drittel des Septums eine bleistiftdicke Lücke. Klinisch bestand ein lautes, rauhes systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen mit p. m. über dem unteren Sternum.

Hinweise auf zwei Fälle aus der Literatur, die eine Septumperforation nach frischem Myokardinfarkt jahrelang überlebten (Fall von Wood und Livezey, fünf Jahre überlebt; Fall von Scherf und Boyd, drei Jahre überlebt). Die Möglichkeit der klinischen Diagnose wurde in Wien im Jahre 1935 von Arnstein demonstriert und ein derartiger Fall in der Gesellschaft der Ärzte in Wien vorgestellt.

Herr **P. Hermanek:** Morphologische Befunde nach akutem postoperativem Nierenversagen.

Postoperativ akut auftretende Urämien können verschiedene Ursachen haben: arenale Urämie; operativ gesetztes oder übersehenes Abflußhindernis; präoperativ bestandene oder zufällig postoperativ auftretende Glomerulonephritis, Pyelonephritis, vaskuläre Erkrankungen, Vergiftungen; sogenannte Hämolyseniere nach Bluttransfusionen; vordergründig hypochlorämische Formen; Formen, welche dem sogenannten hepatorenalen oder zerebralen Nierensyndrom (Nonnenbruch) zuzuordnen sind. Darüber hinaus gibt es aber weitere Fälle, bei denen alle diese Ursachen nicht nachzuweisen sind, Fälle, welche als sogenanntes postoperatives akutes Nierenversagen im engeren Sinne bezeichnet und heute näher besprochen werden.

An Hand von neun derartigen tödlichen Fällen, die nach verschiedenen Operationen (Magenresektion, Resectio recti, Rektotomie, Uterusexstirpation, Nephrektomie) auftraten, wird das morphologische Bild der Nieren geschildert. Es fanden sich in allen diesen Fällen: unspezifische akute bis subakute Glomerulonephrose; wechselnder, im allgemeinen herabgesetzter Blutgehalt der Glomeruli und Glomerulusschlingen; die Zeichen einer Tubulonephrose, teils frisch und nekrotisierenden Charakters, teils mit Regenerationserscheinungen der Tubulusepithelien, regelmäßig dies im distalen Segment, nicht obligat im proximalen Segment, in der Quantität oft durchaus nicht hochgradig; Chromoprotein- (Hämoglobin-, Myoglobin-) Zylinder in geringer Quantität, weitere hyaline, zum Teil auch granulierte Zylinder in wechselnder Menge; Tubulorhexis bzw. tubulovenöse Aneurysmen; (nicht-eitrige, unspezifische, hämatogen-generalisierte, exsudative) interstitielle Nephritis, teils vorwiegend serös, teils vorwiegend zellig, zumeist diffus, mitunter auch nur ziemlich geringen Grades und dann herdförmig. In einzelnen Fällen waren weiter Proliferationen am Gefäßstiel des Glomerulus, hyaline Thromben in den Glomerulusschlingen, geringgradige Pigmentspeicherung in Tubulusepithelien, vereinzelte Verkalkungen von Tubulusepithelien im distalen Segment, vereinzelt Kalkzylinder im Mark, Intimagranulome kleiner Venen und Hyperämie der Büschelgefäße zu finden.

Das gefundene obligate morphologische Bild unterscheidet sich von ähnlichen, bei anderen Erkrankungen, wie z. B. der hämoglobinurischen Nephrose bzw. Hämolyseniere (Zollinger), lower nephron nephrosis (Lucké), Frühveränderungen toxisch geschädigter Nieren (Coronini). Das Krankheitsbild des postoperativen akuten Nierenversagens im engeren Sinne ist vom Standpunkt der Klinik am besten in die Gruppe des sogenannten akuten Nierenversagens bei toxischen und traumatischen Schäden (H. W. Smith) einzureihen. Dem Krankheitsbild dürfte eine gewisse Sonderstellung zukommen, jedenfalls ist es in das klassische Schema der Nierenerkrankungen nicht ohne weiters einzureihen.

Formalgenetisch sind vorwiegend Durchblutungsstörungen, weiter toxische (gefäßtoxische? parenchymtoxische?) Faktoren zu berücksichtigen. Eine weitgehend gleiche formale Genese kommt auch der ganzen Gruppe des sogenannten akuten Nierenversagens bei toxischen und traumatischen Schäden zu.

Diskussion:

Herr **Chiari** fragt den Vortragenden, ob die geschilderte interstitielle Nephritis in ihrer zelligen Ausbreitung kennzeichnend ist und kausalgenetisch mit der Tubulorhexis in Beziehung steht oder nicht.

Frau **Piringer-Kuchinka** fragt, ob auch bei Operationen anderer Lokalisation, außer den erwähnten am Magen-Darm- bzw. Urogenitaltrakt, zum Beispiel nach Thoraxoperationen das Auftreten eines akuten postoperativen Nierenversagens bekannt ist.

Herr **Hermanek** (Schlußwort): Als ursächliches Moment der beschriebenen interstitiellen Nephritis dürfte die „Eiweißintoxikation" infolge Gewebszerstörung und -zerfall bei der Operation von Bedeutung sein. Tubulorhexis wird auch ohne nennenswerte interstitielle Nephritis beobachtet, sie dürfte daher nicht entscheidend für das Zustandekommen der interstitiell-nephritischen Veränderungen sein (vgl. auch Zollinger).

Fälle von postoperativem akutem Nierversagen im engeren Sinn nach Operationen im Bereiche der Brustorgane konnten wir in dem uns zugänglichen Schrifttum nicht finden.

J. Zeitlhöfer.

Sitzungsbericht der Berliner Pathologenvereinigung
vom 3. November 1953.

Herr **Knorr:** Bacterium lactis aerogenes (Escherich) als Erreger einer Sepsis mit Meningoenzephalitis.

Bact. lactis aerogenes ist als Sepsiserreger fast unbekannt. In der Literatur konnten nur 11 (bzw. 13) Fälle von Sepsis durch Bact. lactis aerogenes gefunden werden, darunter vier Fälle mit metastatischer Leptomeningitis purulenta (von denen zwei möglicherweise nicht auf dem Boden einer hämatogenen Sepsis, sondern per continuitatem entstanden sind). Die Mehrzahl dieser Mitteilungen sind älteren Datums; bei ihnen ist, in Anbetracht der noch vor wenigen Jahrzehnten sehr viel geringeren Differenzierungsmöglichkeit der bakteriologischen Diagnostik, die Identität des Erregers mit Bact. lactis aerogenes nicht überall als sicher anzunehmen. Nur vier dieser 11 (bzw. 13) in der Literatur beschriebenen Sepsisfälle betreffen Erwachsene. Im übrigen handelt es sich um (meist junge) Säuglinge. Mit Meningitis einhergehende Sepsis durch Bact. lactis aerogene wurde bei Erwachsenen bisher anscheinend noch nicht beobachtet. Der Bericht über einen eigenen Fall von Sepsis mit Meningoenzephalitis eines Erwachsenen, bei dem Bact. lactis aerogenes als Erreger eindeutig identifiziert werden konnte, dürfte daher von theoretischem und praktischem Wert sein.

Im eigenen Fall (Sekt.-Nr. 475/51) handelt es sich um eine 73jährige Gastwirtin mit schwerer akuter, hämatogen-metastatischer (?), eitriger Peritonitis diffusa, akuter hämatogen-metastatischer Meningoenzephalitis, zahlreichen miliaren und übermiliaren hämatogenen Nierenabszessen sowie einzelnen submiliaren hämatogenen Leberabszessen. Außerdem bestand eine atrophische Leberzirrhose. Die histologischen Befunde ließen einen einheitlichen, kapsel- und gasbildenden Erreger als Ursache dieser pyogenen metastasierenden Allgemeininfektion erkennen. Durch die bakteriologische Untersuchung (vorgenommen von Dr. Petzelt, ehem. Leiter des Medizinaluntersuchungsamtes Charlottenburg) wurde dieser Keim als Bact. lactis aerogenes einwandfrei identifiziert.

Die Ätiologie dieser pyogenen metastasierenden Allgemeininfektion ist klar. Die Pathogenese dagegen konnte nur diskutiert werden, da der Sitz des Sepsisherdes, von dem aus die Bakterien in die Blutbahn gelangten, mit Sicherheit nicht festzustellen war. Die Ansicht, den Darm als Sitz des Sepsisherdes anzunehmen, hat den größten Grad der Wahrscheinlichkeit für sich. Dabei kann die eitrige Peritonitis wohl auch am besten als hämatogen aufgefaßt werden, braucht es aber nicht.

Diskussion:

Herr **Bahrmann:** Ich möchte die Bedeutung des Bacterium lactis aerogenes in seiner Rolle als Erreger einer Sepsis doch erheblich einschränken. Wenn ein sonst kaum pathogener Keim dazu kommt, eine Sepsis herbeizuführen, liegt die entscheidende Teilursache dazu in einer schweren Abwehrschwäche des Organismus.

Bei der Untersuchung der Ausscheidungscholangitis bei Allgemeininfekten fehlte diese bei einem kleineren Teil der Fälle und bei diesem fand sich ein schwerer Leberschaden mit Untergewicht und Dissoziation.

In diesem Zusammenhang muß auch an die immer wieder einmal veröffentlichten Fälle von Colisepsis, oft mit Meningitis verbunden, gedacht werden. Bei einer Zusammenstellung von sieben Fällen fanden sich sechs kriminelle Aborte und ein komplizierter Felsenbeinbruch als Grunderkrankung.

Bei den Aborten ist es neben der Abwehrschwäche der Schwangeren der tote Raum im Uterus, der den an sich gar nicht besonders virulenten Coli die Wege zur Allgemeininfektion ebnet, bei dem Felsenbeinbruch ist es der tote und infizierte Raum im Bereiche abgesprengter Knochensplitter.

Ähnlich ist es mit der Infektion gestauter Sekrete, die doch meist so oder so, hämatogen oder aszendierend ihren Keim finden, wobei es sich meist um die üblichen Symbionten des Menschen wie Coli und Enterokokken handelt. Nicht deren besondere Virulenz ist hier das Entscheidende, sondern die Abwehrschwäche des Körpers, teils durch örtliche Schäden wie bei der Sekretstauung, teils allgemein wie etwa bei Leberschäden.

Herr **Froboese:** Ich darf mir im Hinblick auf das von Herrn Bahrmann Gesagte vielleicht die kurze Bemerkung erlauben, daß zum Zustandekommen jeder bakteriellen Erkrankung die Annahme einer Abwehrschwäche oder ursächlichen Bereitschaft des erkrankten Organismus

notwendig und mindestens seit Rudolf Virchow allgemein üblich ist. Das gilt z. B. für die Tuberkulose. Gleichwohl ist der Kochsche Bazillus ihr Erreger. „Erreger" heißt ja nicht „Ursache".

Herr **Suchowsky:** Veränderungen am Herzmuskel bei einem Fall von Digitoxinsuizit.

(Wird veröffentlicht in der Ärztlichen Wochenschrift, zur Zeit im Druck.)

Diskussion:

Herr **Linzbach:** Es ist sehr schwierig, feinere histologische Veränderungen des Myokards bei älteren Personen einer bestimmten Ursache zuzuordnen, insbesondere dann, wenn gleichzeitig eine Koronararteriensklerose besteht. Außerdem möchte ich nach den gezeigten mikroskopischen Bildern den Vortragenden fragen, wie lange die Leiche vor der Sektion in einem warmen Raum gelegen hat. Nach den Bildern möchte ich vermuten, daß dieser Zeitraum über sechs Stunden betragen hat.

Bei den vakuoligen und verfetteten subendokardialen Muskelfasern im ersten Bild handelt es sich meines Erachtens um Fasern des Reizleitungssystems, denn sie sind allseitig von Bindegewebe umgeben.

Zur Frage der zyanochromen Granula innerhalb der Muskelfasern ist zu sagen, daß man bei diesen Gebilden bis heute nicht sicher weiß, ob sie erst postmortal entstehen, oder ob es sich um Fixationsartefacte handelt. Mit den Mitochondrien darf man sie nicht ohne weiteres identifizieren.

Die fehlende Doppelbrechung der Muskelfasern im letzten Bild ist auf den Kontraktionszustand dieser Muskelfaserbezirke zurückzuführen, weil die Doppelbrechung von Q bekanntlich nur im gedehnten Zustand vorhanden ist.

Herr **Doerr:** Wir müssen Herrn Suchowsky dankbar sein für die Mitteilung der wichtigen Befunde. Die zyanochrome Entartung der Herzmuskelfasern ist nicht häufig. Bekanntlich hat Feyrter die granuläre zyanochrome Substanz besonders in der Skelett- und Zungenmuskulatur nachgewiesen. Entsprechende Veränderungen im Herzmuskel sind erst durch die Untersuchungen von Horst Schoen und Elster besser bekanntgeworden. Ich möchte den Vortragenden fragen, ob er neben der Kresylechtviolett-Weinsteinsäurefärbung auch die Einschlußfärberei mit dem Thionin-Weinsteinsäuregemisch praktiziert hat? Da die Digitalismedikation eine Verzögerung der Reizüberleitung im Herzmuskel zustande bringt, verdient die Untersuchung des Reizleitungssystems besondere Beachtung. Ist das Reizleitungssystem untersucht worden und welche Veränderungen haben sich gefunden?

Schlußwort:

Herr **Suchowsky:** Die Leiche ist von uns aus bestimmten äußeren Gründen vorzeitig obduziert worden. Wie lange die Leiche unmittelbar nach dem Tode in einem warmen Raum gelegen hat, ist nicht bekannt. Wir sind der gleichen Ansicht wie Prof. Linzbach, daß es sich bei den zyanochromen Granula nicht um Mitochondrien handelt. Die Mitochondrien wurden nur im Zusammenhang mit anderen Literaturstellen in Erwägung gezogen. Unserer Auffassung nach ist es durchaus möglich, daß die Granula, deren lipoproteide Natur auch von der Feyrterschen Schule angenommen wird, Denaturierungsprodukte, wahrscheinlich der Eiweißkörper, darstellen. Denken wir dabei an den Übergang der linearen Eiweißmolekularstruktur in die globale. Ein Zusammenhang mit einer Digitaliswirkung wird angenommen, da die Bindung dieser Gruppe von Substanzen an die Phosphatide der Herzmuskelfasern erfolgen soll. Es gibt zur Zeit noch keine Möglichkeit, Digitalisstoffe bei einer Vergiftung chemisch nachzuweisen. Die Erklärung Prof. Linzbachs zur fehlenden Doppelbrechung ist zutreffend.

Zur Frage von Prof. Doerr: Das Reizleitungssystem wird zur Zeit noch genauer untersucht und die Bearbeitung ist noch nicht abgeschlossen. Wir haben in unserem Fall nur das Kresylechtviolett-Weinsteinsäuregemisch bei der Einschlußfärberei zur Anwendung gebracht.

Herr **Köhn:** Abhängigkeit des lymphatischen Systems von endogenen und exogenen Einflüssen, insbesondere von der Ernährung.

(Wird veröffentlicht in der Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, zur Zeit im Druck.)

Diskussion: Herr **Dobberstein**, Herr **Buchaly**.

Schlußwort: Herr **Köhn**.

M. Brandt (Berlin).



Arbeitsgemeinschaft der Rheinisch-Westfälischen Pathologen.

Sitzung in Aachen am 5. Dezember 1953.

Verhandlungsbericht erstattet a. H. von Autoreferaten durch Prof. Dr. M. Staemmler.

Mit 6 Abbildungen im Text.

1. Frau **Hölscher-Immisch** (Dortmund): Morbus Boeck mit ungewöhnlicher geweblicher Reaktion am Gehirn.

Bei einer 47 Jahre alten Frau wurde 1950 eine doppelseitige produktiv-zirrhotische Lungentuberkulose festgestellt. Trotz durchgeführter Streptomyzinbehandlung trat eine Progredienz des Prozesses ein. 4 Monate ante mortem klagte sie über Schwäche in den Beinen und Doppelbildersehen. Neurologisch wurden linksseitige Reflexsteigerung, linksseitige Gliedataxie und Doppelbildersehen beim Blick nach links festgestellt, die während der stationären Beobachtung in der Neurologischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Dortmund (Professor Janzen) im Laufe von Wochen schließlich zu einer Tetraplegie mit Reflexsteigerung und doppelseitigem Babinski führten. Nach Hinzutreten einer Steigerung der Pulsfrequenz und der Temperatur verstarb die Kranke am 1. Oktober 1952. Auf Grund des Röntgenbefundes der Lungen mit der Verlaufsserie der Röntgenbilder seit 1950 und wiederholter Tuberkulinproben nach Mendel-Mentoux, die erst bei 1 : 100 positiv ausfielen, wurde klinisch die Diagnose Morbus Boeck gestellt und die neurologischen Ausfallserscheinungen als Miterkrankung des ZNS. im Sinne einer Meningoenzephalomyelitis gedeutet.

Bei der Sektion (Sekt.-Nr. 429/52) und der feingeweblichen Untersuchung lagen in der Lunge zahlreiche kernreiche Bindegewebsknötchen mit zum Teil herdförmig, zum Teil auch unregelmäßig angeordneten und miteinander konfluierenden Ansammlungen von Epitheloidzellen und Lymphozyten vor. Weiterhin sah man Riesenzellen, die nur zum Teil typischen Langhansschen Riesenzellen glichen. Daneben ließen sich Knötchenbildungen aus kernarmen hyalinen Faserzügen nachweisen, die zum Teil an silikotische Knötchen erinnerten. In der Milz waren gleichartige Veränderungen zu beobachten. Diese Befunde sprachen zunächst für eine chronische Miliartuberkulose, wobei die für eine Tuberkulose nicht ganz typischen Bilder Folge der Streptomyzinbehandlung sein könnten. Gleichartige Veränderungen gelangen aber auch beim Morbus Boeck zur Beobachtung, bei dem bekanntlich eine besondere Neigung zur hyalinen Sklerosierung von Knötchenbildungen besteht. Eine ganz sichere Entscheidung darüber, ob der Befund an Lungen und Milz einer Tuberkulose oder einem Morbus Boeck entspricht, war auf Grund sehr ausgedehnter feingeweblicher Untersuchungen nicht möglich.

Bei der Sektion des Gehirns lagen makroskopisch auf Frontalschnitten an zahlreichen Stellen unterschiedlich große herdförmige Veränderungen in Mark und Rinde des Großhirns, im Kleinhirnmark und in der Brücke vor. Bei der histologischen Untersuchung fielen diese Herdbildungen durch ihre metachromatische Anfärbung auf. Sie zeigten verschiedene Stadien des Unterganges von Hirnsubstanz in Form von Gliawucherungen neben Ansammlungen von Fettkörnchenzellen und ausgedehnten Entmarkungen. Im Adventitialraum zahlreicher Gefäße lagen Lymphozyteninfiltrate vor. Der am Gehirn erhobene Befund wurde von Herrn Professor Hallervorden als parainfektiöse Enzephalitis unbekannter Ätiologie gedeutet.

Damit erhob sich die Frage, ob die Gehirnerkrankung im vorliegenden Fall ein selbständiges Leiden darstellt oder ob sie als Folge einer Mitbeteiligung des Gehirns an einer Tuberkulose von Lungen und Milz angesehen werden kann oder ob es sich schließlich um eine ungewöhnliche gewebliche Reaktion des Gehirns bei einem Morbus Boeck handelt.

2. **H.-J. Mohr** (Münster): Zur Abheilung miliarer Tuberkel der Lunge bei chemotherapeutischer und antibiotischer Behandlung.

Demonstration der Beobachtung einer bisher noch nicht bekanntgewordenen, vom Zentrum der Herde ausgehenden bindegewebigen Abheilung miliarer Tuberkel der Lunge. Dabei kommt es zunächst in den zentralen Abschnitten der miliaren Herde zur bindegewebigen Umwandlung unter dem Bilde der bindegewebigen Organisation mit späterem Übergang in eine hyaline Narbe. Der vom Zentrum her beginnende Abheilungsvorgang kann peripher fortschreitend sowohl zur totalen Vernarbung des Herdes führen als auch auf das Herdzentrum begrenzt bleiben. Die Untersuchungen haben weiterhin ergeben, daß die miliaren Tuberkel der Lunge in der überwiegenden Zahl der Fälle keine umschriebenen, auf den tuberkulösen Herd begrenzten und scharf demarkierten Prozesse sind, sondern bereits verhältnismäßig früh lymphogen in den perivaskulären Lymphspalten abseuchen und eine perifokale tuberkulöse Lymphangitis verursachen, die in den durch die antituberkulöse Therapie ausgelösten Abheilungsprozeß mit

einbezogen wird und je nach Ausdehnung der Veränderungen unter dem Bilde einer Lymphangitis reticularis (tuberculosa) Schürmann zur herdförmigen oder diffusen Gerüstsklerose mit gleichzeitiger Ausbildung eines vikariierenden, zum Teil nicht unerheblichen Narbenemphysems der Lunge führt. Die bisher beschriebenen sternförmigen Narbenbildungen werden daher nicht allein als durch Schrumpfung entstanden gedeutet, sondern als ein mit der perifokalen interstitiellen Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses in Beziehung stehendes, der hyalinen Umwandlung des Tuberkels und seiner perifokalen Abseuchungszone entsprechendes Abheilungssubstrat angesehen. Demgegenüber heilen die ausschließlich auf den Herd begrenzten, ohne Abseuchung einhergehenden, nicht überlinsengroßen Tuberkel in Form kleiner, nicht sternförmiger, sondern rundlicher oder scheibenförmiger Narben ab. Das Schicksal tuberkulöser Herde, sowie die Formgestaltung und der Umfang der unter entsprechender Therapie entstehenden Narbenbildungen wird in jedem Fall von der Entzündungsphase, der Herdgröße und nicht zuletzt von der perifokalen Ausbreitung des Prozesses zum Zeitpunkt des ersten Wirksamwerdens einer therapeutischen Maßnahme bestimmt.

3. **R. Poche** (Düsseldorf): Kollidonspeicherung beim Säugling.

Bericht über Befunde bei einem männlichen Kind, das nach normal verlaufener Geburt (Geburtsgewicht 3200 g) häufig erbrach, wegen Ernährungsstörungen in Behandlung stand und mit 4 ½ Monaten mit Husten und Schnupfen in eine Kinderklinik aufgenommen wurde. Hier entwickelte sich unter häufigen Gewichtsstürzen das Bild einer rezidivierenden parenteralen Ernährungsstörung. In Abständen von mehreren Wochen trat Fieber auf, das teilweise auf Anginen, Otitiden oder grippale Infekte bezogen wurde, manchmal aber auch unklar blieb und auch nach einer doppelseitigen Antrotomie weiterhin auftrat. Im Blutbild entwickelte sich eine Leukozytose von durchschnittlich 13000 bei einer leichten Linksverschiebung und einer Mono-

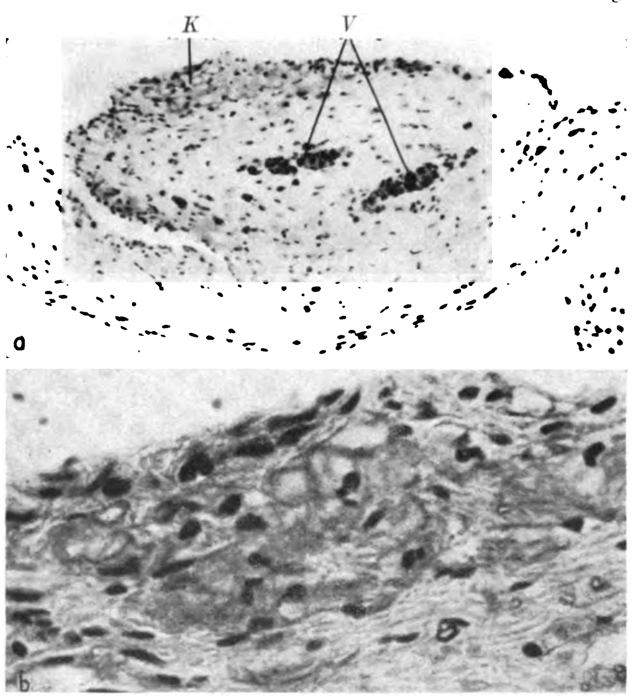


Abb. 1. Vorderes Mitralsegel. HE-Färbung. a subendotheliale Kollidonspeicherung (*K*); kleine Blutgefäße, von hämosiderinbeladenen Zellen umgeben (*V*). 125 : 1. b Schaumzellen bei *K*, Ausschnitt. 560 : 1.

zytose von 6%, die Hämoglobinwerte sanken in 6 Monaten von 104% auf 72%. Untersuchungen auf Typhus, Bang, Leptospirose und Lues blieben negativ. In den ersten Tagen des Klinikaufenthaltes wurden mit gutem Erfolg nach einem heftigen Hämatinerbrechen 100 ccm Periston und 200 ccm Ringerlösung infundiert, 350 ccm Ringerlösung subkutan als Dauertropf sowie eine Bluttransfusion von 100 ccm gegeben. Im weiteren Verlauf wurde von der Infusionsbehandlung dann reichlich Gebrauch gemacht und außer großen Mengen von Ringer- und Traubenzuckerlösung insges mt 1460 ccm Blut und innerhalb von 6 ½ Monaten 750 ccm gewöhnliches Periston gegeben, was einer Gesamtdosis von 7 g Kollidon (Molekulargewicht 10000–80000) pro Kilogramm Körpergewicht entspricht. Außerdem wurden drei Vigantolstöße durchgeführt. Das

Kind verstarb während eines unklaren Fieberanstieges im Alter von 1 Jahr und 3 Wochen bei einer Länge von 66 cm und einem Gewicht von 5350 g. Die am Todestag ausgeführte Obduktion führte zu der anatomischen Diagnose: Rezidivierende verruköse Endokarditis der Mitralis mit leichter Mitralstenose und mäßiger Hypertrophie des linken Ventrikels. Herzdilatation. Lungenödem. Schwellung und mäßige Verfettung der Leber. Milzschwellung. Deutliche Schwellung aller Lymphknoten. Atrophie des Thymus. Entfettung der Nebennierenrinde. Hochgradige Dystrophie. Allgemeininfektion. Die bakteriologische Untersuchung der Milz ergab in der Kultur außer Bact. coli und Bact. proteus Enterokokken (Hygienisches Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf). Bakterioskopisch fanden sich in den oberflächlichen Partien der Mitralsegel einige Bakterien, vorwiegend Diplokokken. Die histologische Untersuchung erbrachte nun das Bild einer hochgradigen Kollidonspeicherung, wie es aus experimentellen und am Menschen gewonnenen Befunden bekannt ist. In der Leber und den Lymphknoten waren die Veränderungen so ausgedehnt, daß es bereits zu einer deutlichen Bindegewebsvermehrung und in den Lymphknoten zu einem beginnenden bindegewebigen Umbau unter Schwund der Markstränge und weitgehender Atrophie des lymphatischen Gewebes in den Follikeln gekommen war. Hochgradig gespeichert war ferner die Milz, das Knochenmark, etwas geringer die Adventitia der Aorta (nur Aorta ascendens untersucht), die Lunge und das Nebennierenmark, während sich in der Hypophyse keine Speicherungserscheinungen nachweisen ließen. Die Mitralis zeigte ein stark aufgelockertes Stroma mit Kernverarmung, Entkollagenisierung, Entelastinisierung, stellenweiser Vaskularisierung und Auftreten von Histiozyten, die teilweise kleinste Knötchen bildeten und manchmal — besonders perivaskulär — mit Hämosiderin beladen waren. An manchen Stellen subendothelial oder etwas tiefer im Stroma gelegen war in großen Schaumzellen abgelagertes Kollidon zu erkennen. Die Niere zeigte das Bild einer Kalknephrose, wobei die Kalkherde auch eine positive Turnbullblaureaktion gaben. Die Demonstration des Falles sollte zeigen, wie schwerwiegende Veränderungen beim Säugling, insbesondere beim dystrophen Säugling, nach Überdosierung und Dauermedikation des sonst so hilfreichen und indifferenten Periston möglich sind. Bei Säuglingen sollte die Peristontherapie nur auf akute Fälle beschränkt und außerdem ausschließlich das Periston „N" benutzt werden, das bei einer Teilchengröße von etwa 12000 bezüglich der Ausscheidung nicht so hohe Anforderungen an den Säuglingsorganismus stellt wie das gewöhnliche Periston. Das Besondere unseres Falles liegt in den Endokardveränderungen, bei denen eine Beteiligung des Kollidon im histologischen Bild zum Ausdruck kommt. Schließlich scheint sich die Kombination mit anderen Infusionen und Bluttransfusionen ungünstig ausgewirkt zu haben, indem die Speicherungsbedingungen für das Kollidon dadurch möglicherweise günstiger gestaltet wurden.

Kiel (Münster): Veränderungen der Milz im Tierversuch nach Gaben von Cortison und Desoxycorticosteron.

Spritzt man beiderseitig epinephrektomierten Ratten hohe Dosen Cortison über mehrere Tage (10 mg pro die), so wird die Milz klein. Wird solchen Tieren dagegen Desoxycorticosteron (DOCA) injiziert (10 mg pro die), so nimmt die Milz an Gewicht zu. Nach etwa 15tägiger derart durchgeführter Behandlung (nebennierenlose Ratten lassen sich mit der angegebenen Dosis Cortison meist nicht länger überlebend halten), lassen sich an den Milzen dieser Tiere ganz bestimmte feingewebliche Veränderungen nachweisen. Nach DOCA-Behandlung kommt es zu einer sehr ausgeprägten Proliferation von Retikulumzellen in der roten Pulpa (Abb. 2). Die Milzsinus werden dadurch eingeengt. In nach kurzer Fixation hergestellten Gefrierschnitten ist daher der Blutgehalt der Pulpamaschen deutlich geringer als bei unbehandelten Kontrolltieren. In Faserfärbungen zeigt sich, daß sich den proliferierten Retikulumzellen feine versilberbare Fasern anlagern. Auch die Milzfollikel werden nach DOCA umgebaut. Die Innenzone ist sehr dicht, sie besteht nur aus kolonnenartig aneinandergereihten kleinen Retikulumzellen. Reaktionszentrum sind an den Follikeln nicht vorhanden. Die helle Follikelaußenzone ist nach dieser Behandlung wie bei normalen Ratten. Die Lymphozyten der Follikel sind weitgehend verschwunden. Die in der Rattenmilz schon normalerweise vorkommenden Riesenzellen sind hinsichtlich ihrer Zahl und ihrer morphologischen Beschaffenheit unverändert.

Nach Cortisonbehandlung verschwinden die Follikel weitgehend. Das Follikelgerüst bleibt dabei erhalten, es ist in versilberten Schnitten in gehöriger Weise dargestellt. Die Trabekel sind auffällig breit (Abb. 3). Die rote Pulpa erleidet ganz erhebliche Veränderungen. Neben zahlreichen Riesenzellen mit ganz bizarren, verklumpten Kernen, die nach Cortisonbehandlung auftreten, finden sich vereinzelt solche, die in der normalen Rattenmilz vorkommen. Die letzteren unterscheiden sich morphologisch von den Riesenzellen nach Cortison. Sie sind dadurch charakterisiert, daß in einem Vakuolen enthaltenden Zellplasma vier bis fünf bläschenförmige Kerne vorhanden sind, die sich manchmal überlagern. Außer den bizarren Riesenzellen sind in der Cortisonmilz viele frei liegende, unterschiedlich große Zellen zu erkennen, die einen sehr kompakten Kern besitzen sowie Sinusendothelien, deren Protoplasma außerordentlich reichlich bräunliches Pigment enthält. Dieses Pigment gibt eine Eisenreaktion. Es ist gegenüber dem Eisenpigment, das in Sinusendothelien (Siderozyten) unbehandelter Ratten gefunden werden kann, stark vermehrt. Ob das vermehrte Auftreten von Hämosiderin in der Milz Ausdruck eines durch Cortison hervorgerufenen allgemeinen Gewebsabbaues (Bremsung des Zellstoffwechsels durch Cortison!) ist, oder ob es sich dabei um einen gesteigerten Erythrozytenabbau handelt, läßt sich nicht einwandfrei entscheiden.



Abb. 2. Milz einer epinephrektomierten Ratte nach 16tägiger DOCA-Behandlung (HE).

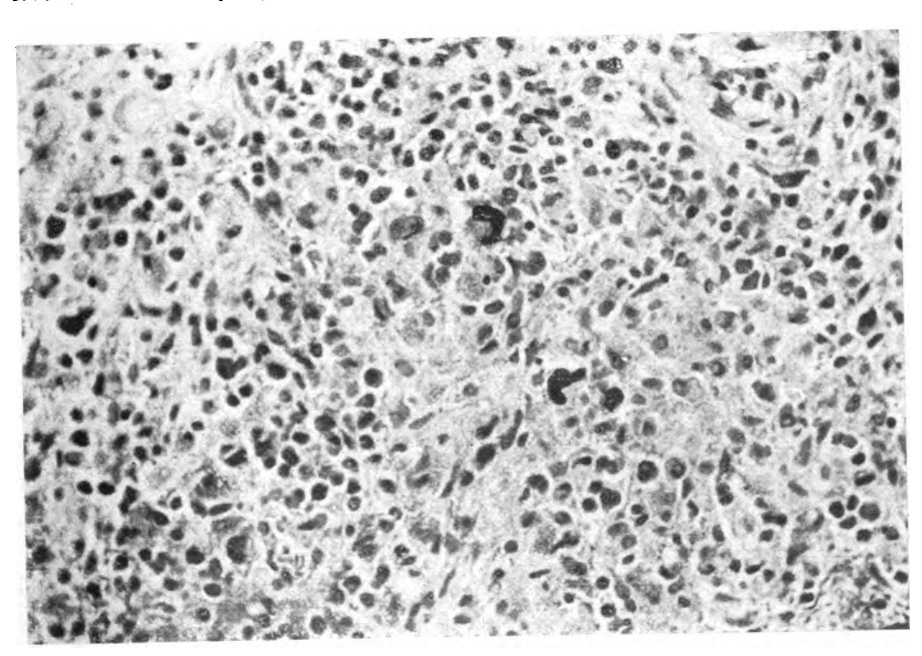


Abb. 3. Milz nach Cortisonbehandlung. (Epinephrektomierte Ratte, 15 Injektionen. HE).

5. **Petermann** (Dortmund): Feingewebliche Befunde bei Tumorzellembolien.

Bei einem primären Plattenepithelkarzinom der Portio uteri einer 53 Jahre alten Frau lagen osteoklastische Metastasenbildungen in den rechten Fußwurzelknochen und im distalen Drittel der rechten Tibia und Fibula vor. Weiterhin fanden sich Metastasenbildungen in den paraaortalen Lymphknoten. Die übrigen inneren Organe waren makroskopisch nicht auffällig verändert. Die mikroskopische Untersuchung deckte in den Lungenkapillaren sowie in den kleinen und mittleren Gefäßen beider Lungen multiple Tumorzellemboli auf, die teils deutliche Zellstrukturen mit atypischen Mitosen erkennen ließen, teils aber auch eine beginnende oder fortgeschrittene Nekrose sowie schließlich mitunter eine bindegewebige Organisation zeigten. Als Ausgangspunkt der Emboli kommen die Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten wie auch die osteoklastischen Metastasen in Frage. Weiterhin fanden sich auch in den Kapillaren des Hypophysenvorderlappens multiple Karzinomzellemboli. Es handelt sich dabei um einen Zufallsbefund, da klinisch keine Ausfallerscheinungen von Seiten der Hypophyse bestanden hatten und die feingewebliche Untersuchung derselben aus anderen Gründen unabhängig vom makroskopischen Obduktionsergebnis erfolgte. In den übrigen untersuchten Organen — Herz, Milz und beiden Nieren — ließen sich keine Tumorzellen nachweisen. Auf entsprechende Beobachtungen im Schrifttum wird verwiesen (Sekt.-Nr. 297/53).

6. **Cl. Voß** (Gelsenkirchen): Morphologischer Ausdruck nach Cyren-A-Behandlung.

Ein 67jähriger Mann, durch einen Betriebsunfall zu Tode gekommen, war seit 7 Monaten wegen eines Prostatakarzinoms (klinische Diagnose) bisher mit insgesamt 150 mg Cyren A behandelt worden.

Die Entwicklung einer doppelseitigen Gynäkomastie mit Milchgangsknospung, sporadischer Azinusbildung und beginnender Sekretion beweist wiederum, daß die Brustdrüse den empfindlichsten Indikator für östrogene Reize darstellt. Die spezifisch männlichen Organe dagegen, die Hoden, sind erheblich atrophiert, auffallend stärker als bei gleichaltrigen unbehandelten Hoden. Schilddrüse und Hypophyse nehmen bezüglich ihrer Östrusresonanz eine Mittelstellung ein (spärliche Follikelaktivierung, geringe Zunahme der chromophilen Zellen). In der Prostata zeigt sich eine bindegewebige Eindämmung der drüsigepithelialen Entfaltung. Krebsige Strukturen lassen sich nicht nachweisen.

7. **Cl. Voß** (Gelsenkirchen): Magenkarzinom mit chorioepitheliomatöser Entdifferenzierung.

Ein 70jähriger Mann verblutet aus einem zu Lebzeiten nicht erkannten kardianahen Magenkarzinom, das hämorrhagische Metastasen in der Leber und in beiden Lungen gesetzt hatte. Mikroskopisch ergibt sich ein adenoid-papillär-zystisches Magenkarzinom mit teils seminomartiger, vorwiegend aber chorioepitheliomatöser Entdifferenzierung. Die Lebermetastasen enthalten neben vereinzelten seminomatösen Formationen nur chorioepitheliomatöse Bilder. Die Lungenmetastasen setzen sich ausschließlich aus synzytialen Wucherungen zusammen. Der Primärtumor enthält weder teratoide noch rudimentäre Hodenanlagen. Die serienmäßig zerlegten und mikroskopierten Hoden sind völlig unverdächtig.

Der positive Ausfall sowohl der histologischen wie auch der biologischen Schwangerschaftsreaktionen (Aschheim-Zondek, Krötentest) bescheinigt die Echtheit des chorioepitheliomatösen Geschwulstcharakters.

Somit ist dieses Chorioepitheliom extragenital primär entstanden, auch außerhalb von überzähligen Hodenanlagen, ein sicher sehr seltenes Ereignis.

8. **Boemke** (Dortmund): Sarkomatöse Endometriose.

Im Jahre 1947 erfolgte bei einer damals 48 Jahre alten Frau die operative Entfernung des Uterus und der linken Adnexe wegen retrozervikaler Endometriosen, nachdem bereits im Jahre 1936 die rechten Adnexe wegen einer zystischen Endometriose im Ovarium operativ beseitigt waren. Die feingewebliche Untersuchung im Jahre 1947 (E.-Nr. 199—201/47) ergab eine Bestätigung der klinischen Diagnose. Gleichzeitig wurden damals auch zystische Endometriosen im linken Ovarium festgestellt. Für ein Sarkom fand sich 1947 kein Anhaltspunkt.

Im Jahre 1953 wurde nach klinischer Feststellung eines großen Tumors im Becken und in der linken Unterbauchgegend eine erneute Operation mit Entfernung ausgedehnter weicher graurötlicher Gewebsmassen, die auch infiltrierend in die Harnblasenwand vorwuchsen, vorgenommen. Mikroskopisch bestanden die Tumorwucherungen aus einem sehr zellreichen Stroma mit zahlreichen isoliert oder in Gruppen angeordneten Drüsenschläuchen. Letztere zeigten eine Auskleidung mit einem gleichförmigen, überall scharf begrenzten Zylinderepithel. Das Stroma war ungewöhnlich zellreich und ließ neben Kernpolymorphien zahlreiche atypische Mitosen erkennen. Der Tumor mußte nach dem Stromazellbild als Sarkom angesprochen werden (E.-Nr. 2999—3000/53).

Unter Berücksichtigung der klinischen Erhebungen und der feingeweblichen Befunde wird angenommen, daß die sarkomatösen Formationen auf dem Boden endometrioider Bildungen entstanden sind und daß es sich um eine sarkomatöse Endometriose handelt.

9. **Schnell** (Dortmund): Sarkome der Mamma.

Demonstration von zwei Mammasarkomen, die auf dem Boden eines intrakanalikulären Fibroadenoms entstanden waren. Bei dem ersten Fall handelte es sich um eine 49 Jahre alte Frau, bei der in einem exzidierten Knoten der linken Brust histologisch innerhalb eines zell-

armen intrakanalikulären Fibroadenoms ausgedehnte polymorphzellige sarkomatöse Bezirke nachgewiesen wurden (E.-Nr. 5139/53).

Der zweite Fall betrifft eine 60 Jahre alte Frau. In einem Knoten in der linken Brust fanden sich bei der feingeweblichen Untersuchung innerhalb eines zellreichen intrakanalikulären Fibroadenoms sarkomatöse Formationen mit spindelzelligen und polymorphzelligen mitosereichen Bezirken (E.-Nr. 2309/53). Von dem Operationspräparat wurden nur ein kleines Mammagewebsstück und mehrere linksseitige Achsellymphknoten übersandt. Während in dem Mammagewebsstück lediglich nur noch chronisch-entzündliche Prozesse vorlagen, waren in den Achsellymphknoten Metastasen eines Adenokarzinoms nachzuweisen (E.-Nr. 2871/53). 8 Wochen später wurde bei der Patientin auch die rechte Mamma wegen eines sich rasch vergrößernden derben Knotens entfernt, der histologisch solide Karzinomwucherungen zeigte. Auch die rechtsseitigen Achsellymphknoten wiesen ausgedehnte Karzinommetastasen auf (E.-Nr. 5302/53).

Es werden die Möglichkeiten über den vermutlichen Sitz des Primärtumors erörtert, der zu den Adenokarzinommetastasen in den linksseitigen Achsellymphknoten führte. Entweder müssen die Karzinomwucherungen in der rechten Mamma als Primärtumor angesehen werden oder es muß ein kleines klinisch nicht nachgewiesenes Adenokarzinom in dem nicht zur Untersuchung übersandten Gewebsrest der linken Mamma als primärer Ausgangsort für die Metastasen in die linksseitigen Achsellymphknoten und für die Karzinomwucherungen in der rechten Mamma und den rechtsseitigen Achsellymphknoten angenommen werden. In diesem Fall müßte man annehmen, daß sowohl ein Karzinom als auch ein Sarkom der linken Mamma unabhängig voneinander und zur etwa gleichen Zeit aufgetreten wären. Schließlich wird auch die Möglichkeit eines multiplen Auftretens primärer Karzinome in beiden Mammae erörtert.

10. **O. Fresen** (Düsseldorf): Zur Pathogenese des Chalazion.

Die Untersuchung der Pathogenese des Chalazion läßt die Abfolge einer auch von Leukozyten, darunter auch eosinophilen, durchsetzten Nekrose und einer peripher auftretenden Zellproliferation erkennen. Neben Lymphozyten und Plasmazellen wird das produktive Stadium zunehmend durch epitheloide und riesenzellige Elemente gekennzeichnet, die mit dem von ihnen gebildeten Gitterfasernetz zum histioiden Gefüge eines Granuloms führen. Dieses wird infolge der mangelnden Tendenz zur fibrösen Abheilung als stationäres Reaktionsprodukt weitgehend das gewebliche Bild dieser chronischen Entzündung bestimmen (Abb. 4).

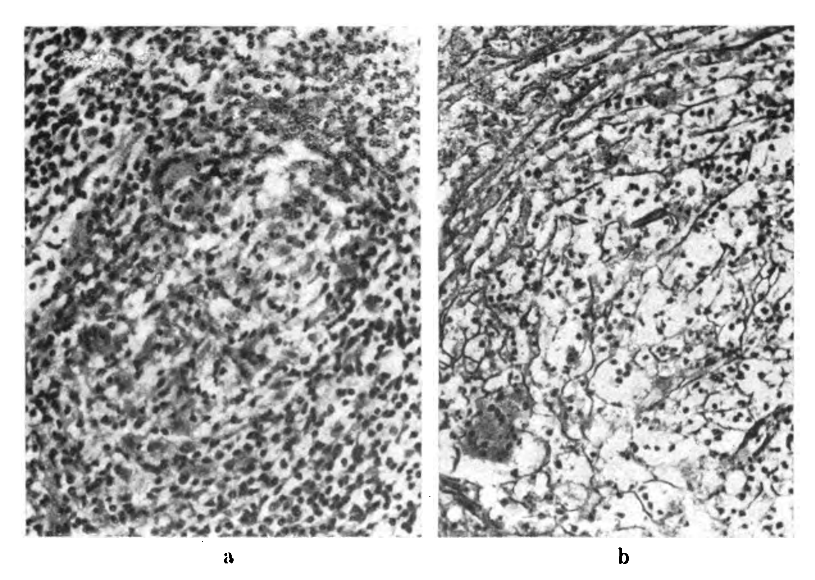


Abb. 4. Chalazion (E.-Nr.6531/52, 38 Jahre, weibl.). a Hämat.-Eosin 250 ×; b Silberimpräg. 250 ×.

Aus dem Nachweis der zellgebundenen retikulären Struktur ergibt sich die nosologische Zuordnung des Chalazion zur Gruppe der lokalisierten, im weiteren Sinne reaktiv bedingten formalen Äußerungen des RS. Diese Tatsache erhellt beispielhaft auch aus den von Loewenstein [Graefes Arch. **87,** 391 (1914)] durchgeführten Supravitalfärbungen am unfixierten Exstirpationsmaterial, die schon eine funktionelle Verwandtschaft der epitheloiden Zellen des Chalazion mit den adventitiellen Zellen, den Histiozyten, erkennen ließen. Die weitgehende Isomorphie der retikulär-histiozytär bestimmten Granulome gestattet aus der gestaltlichen Betrachtung vorerst keinen gesicherten Rückschluß auf den ätiologischen Faktor des Hagelkornes, der im Bereich der an ein retotheliales Substrat gebundenen entzündlichen Erkrankungen vom Fremdkörper

über die belebten Krankheitserreger bis zur zellständigen Antigen-Antikörperreaktion der allergisch gesteuerten Entzündung reicht. Alle diese Möglichkeiten sind für das unter einer empfindlichen und hoch reagiblen Schleimhaut entstehende Chalazion diskutiert worden. Die von Schall [Graefes Arch. **117**, 662 (1926)] aus der Gewebsreaktion nach Injektion steriler und zellfreier Vernix caseosa in das Kaninchenohr als ursächlich gefolgerte und vielfach vertretene, von Fuchs [Zbl. Ophthalm. **41**, 371 (1938)] aus der Histogenese abgelehnte Verwandtschaft des Chalazion mit dem Lipogranulom anderer Lokalisation ist daher nur formal zu verstehen. Da das Chalazion histotopographisch nicht grundsätzlich an das engere Gebiet der Maibomschen Drüsen gebunden ist, kann das Hagelkorn nicht als eine eigentliche Erkrankung der Tarsusdrüsen im Sinne einer Perimaibomitis angesprochen werden.

11. **J. W. Miller** (Barmen): Über eine Dassel-Beule beim Menschen.

Eine deutsche Dame wird auf einer Vergnügungsreise in Pernambuco (Brasilien) am 25. Februar 1953 — also im Hochsommer — etwa handbreit unterhalb des linken Schlüsselbeins, wie sie meint, von einem Insekt gestochen. Im Laufe von Wochen entwickelt sich eine furunkelähnliche Beule, die am 21. April 1953 exzidiert wird. Ihre Halbierung deckt einen zystischen Hohlraum von 2 cm : 6 mm Durchmesser auf, der eine fette Made beherbergt. Ausgekleidet ist er teils mit geschichtetem Pflasterepithel, teils mit abgeglättetem Granulationsgewebe, teils mit einem fibrinös-eitrigen Exsudat. Am Parasiten erkennt man eine halskrausenartig gefältelte Chitinhülle, quergestreifte Muskulatur und Hohlorgane. An einer Stelle der Zystenwand haftet eine rätselvolle synzytiale, chorionepitheliomähnliche Hohlwucherung, die sich als ein Darmstück des Parasiten erweist.

In einer anderen Schnittstufe trifft man Fremdkörpertuberkel um Kotpartikel mit stattlichen Gigantozyten oder fremdkörperfreie Knötchen mit einem besonderen Typus von Riesenzellen, wie ich sie in der Menschenleber um Eierschalen des Schistosomum Mansoni gefunden habe. Schließlich ist es wichtig, auf eine unregelmäßig begrenzte, offenbar durch Toxine des Parasiten bedingte Nekrose mit Wirtelstellung peripherer Fibroblasten und kleinen, riesenzellhaltigen Tuberkeln hinzuweisen, die einer spezifischen Verkäsung aufs Haar gleicht.

12. **Langer** (Düsseldorf): I. Zur Pathologie der Parotis.

Bei einer 66 Jahre alten Frau, die seit längerer Zeit an einem genuinen Hochdruck leidet, entwickelte sich im Laufe eines halben Jahres eine beiderseitige sehr derbe, nicht schmerzhafte Schwellung der Parotis. Um eine maligne Neubildung auszuschließen, wurde auf der einen Seite

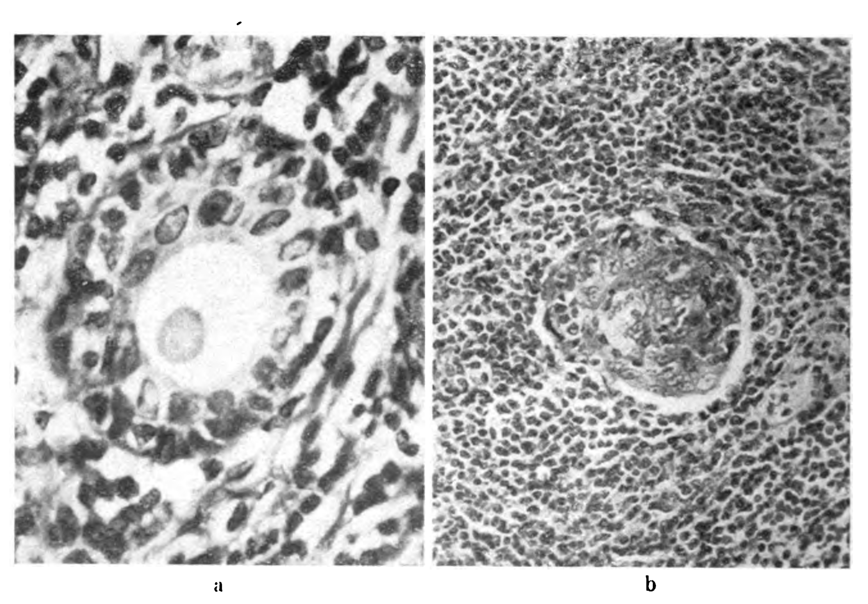


Abb. 5. Wucherung der epi- und myothelialen Zellen eines kleinen Drüsenausführungsganges der Parotis (a); Elastika-van Gieson, 600 ×; Epi-myotheliales Zellnest inmitten der lymphoidzelligen Infiltration (b); Elastika-van Gieson, 250 ×.

der von der Parotis ausgehende hühnereigroße Tumor entfernt. Das graurötliche Tumorgewebe besitzt eine radiergummiähnliche Konsistenz und eine angedeutete Läppchenstruktur. Histologisch besteht eine diffuse lymphoidzellige Infiltration des Speicheldrüsengewebes, stellenweise mit follikelähnlichen Herden, in denen einzelne Zellteilungen vorkommen. Das exkretorische Parenchym ist bis auf die kleineren und größeren Ausführungsgänge vollkommen geschwunden.

An dem zweireihigen Epithel der Ausführungsgänge sind charakteristische Veränderungen festzustellen. Nach dem Grade ihrer Schwere geordnet, ist zunächst eine leichte Vermehrung der myo- und epithelialen Zellen festzustellen, die zu einer Einengung und schließlich zum völligen Schwund der Drüsenlichtungen führt (Abb. 5a). In späteren Stadien bilden sich größere ovoide oder verzweigte Zellkomplexe, die sich aus den gewucherten, wirr durcheinander liegenden epi- und myothelialen Zellen zusammensetzen (Abb. 5b). Sie enthalten ab und zu eingewanderte lymphoide Zellen in wechselnder Menge und sind gegen die Umgebung durch die noch erhaltene versilberbare Grundmembran der ehemaligen Drüsenausführungsgänge scharf abgesetzt (Abb. 6).

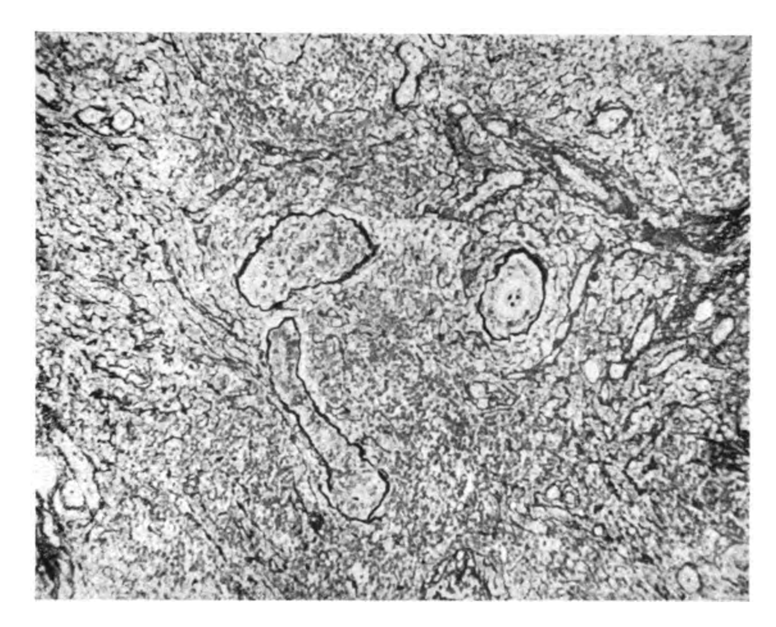


Abb. 6. Scharfe Begrenzung der epi-myothelialen Zellnester gegen die Umgebung durch die erhaltenen Grundhäutchen der Drüsenausführungsgänge; Versilberung nach Gomori, 125 ×.

Die „epi-myothelialen Zellnester" inmitten der dichten lymphoidzelligen Infiltration sind für diese Erkrankung der Ohrspeicheldrüse, die dem Mikuliczschen Sydrom zuzuordnen ist, charakteristisch und wesentlich für die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen die chronische Entzündung, das Adenolymphom, die Metastase eines Karzinoms und vor allem gegen das Lymphosarkom. Für eine Beziehung dieser Erkrankung zum Sjögrenschen Syndrom, wie es Morgan und Castlemann in neuester Zeit vermuten, besteht im vorliegenden Fall klinisch kein Anhalt.

13. **J. Schoenmackers** (Düsseldorf): Extrakardiale Koronaranastomosen.

Die Beteiligung der Koronararterien an der Vaskularisation der Aorta ascendens hat Smetana 1930 nachgewiesen. 2 Jahre später zeigten Hudson, Moritz und Wearn enge Verbindungen zwischen Koronararterien und Arterien des Herzbeutels, der Lunge und des Zwerchfells.

Leary und Wearn konnten dann im gleichen Jahre bei zwei Fällen mit völligem Verschluß der Koronararterien umfangreiche extrakardiale Koronaranastomosen auffinden. Auch wir haben gemeinsam mit Vieten extrakardiale Koronaranastomosen bei Atherosklerose gesehen. Wesentlich umfangreichere extrakardiale Anastomosen fanden wir aber bei angeborenen Herz- und Gefäßfehlern mit Blausucht. Hier trifft man ganze Gefäßkonvolute an, die an Arterien des Mediastinums und der Lungenausgleichsversorgung Anschluß haben. Es sind die gleichen Arterien im makroskopisch-präparierbaren Bereich, die Hudson, Moritz und Wearn im mikroskopischen Bereich gesehen haben.

Für die Beurteilung der Strömungsrichtung des Blutes innerhalb der extrakardialen Anastomosen sind folgende Befunde wesentlich.

Die Größe der Koronarostien steht in einer festen Beziehung zur Weite und Wanddicke der Aorta und ist vom Herzgewicht weitgehend unabhängig. Da bei angeborenen Herz- und Gefäßfehlern eine beträchtliche Herzhypertrophie bestehen kann, der Bulbus aortae aber nicht oder nur unwesentlich hypertrophiert, bleiben die Ostien im Verhältnis zum Herzgewicht klein. Es entsteht dann eine Ostiumbarriere für die Herzdurchblutung. Die Wirkung dieser Barriere kann entweder durch Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes oder durch extrakardiale Anastomosen kompensiert werden. Auch sonst spielt die Ostiumbarriere bei Herzhyper-

trophien eine wesentliche Rolle, da sie allein die erforderliche Mehrdurchblutung eines hypertrophierten Herzens beeinträchtigen kann.

Da der Versuch der Kompensation der Herzdurchblutung naheliegt, ist mit größerer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß das Blut über die extrakardialen Anastomosen zum Herzen fließt. Bei der Koronarsklerose ist diese Strömungsrichtung selbstverständlich.

14. **Franckson** (Aachen): Leukoplakie der Harnwege beim Kind und im Experiment.

Ein 8 Monate altes Mädchen mit mehrfachen starken Ernährungsstörungen kam an einer eitrigen Peritonitis ad exitum, die durch eine in die Bauchhöhle perforierte paranephritische Abszeßbildung im Bereich des linken unteren Nierenpols entstanden war. Beide Nieren waren von zahlreichen kleinen, wenig scharf umschriebenen pyelonephritischen Abszessen durchsetzt, auf der Seite der paranephritischen Eiterung sehr viel stärker als auf der anderen Seite. Histologisch fand sich außer den vorwiegend Leukozyten enthaltenden pyelonephritischen Herden als makroskopisch nicht auffälliger Nebenbefund eine gleichmäßige Auskleidung beider Nierenbecken, aller Nierenpapillen und beider Ureteren mit mehrschichtigem, verhornendem Plattenepithel. In den Papillenkelchwinkeln fanden sich reichlich lamellöse Hornmassen, hier fehlte stellenweise der Epithelüberzug im Bereich stärkerer streifiger Entzündungsherde. Die Entstehung dieser ausgedehnten Verhornung auf dem Boden der eitrigen Entzündung ist in diesem Fall unwahrscheinlich, da die entzündlichen Veränderungen zu frischer Natur sind, um den chronischen Reiz darstellen zu können, der als Voraussetzung für die Epithelumwandlung angesehen wird. Zudem ist der Plattenepithelüberzug in beiden Nieren vollkommen gleichmäßig, er müßte in der bedeutend stärker von der Entzündung ergriffenen Niere entsprechend stärker ausgeprägt sein. Man gewinnt eher die Vorstellung, als sei die Metaplasie des Epithels das primäre Geschehen und die Entzündung, durch den erschwerten Harnabfluß begünstigt, erst sekundär entstanden. Die Möglichkeit einer Weiterdifferenzierung des Übergangsepithels in Plattenepithel mit Verhornung im Sinne einer Fehlbildung ist nicht sicher auszuschließen, wenn auch solche Befunde im Schrifttum bisher nicht berichtet wurden. Es könnte eher eine Störung in der Regulation der Epithelbildung vorliegen, wie sie z. B. vom Vitamin-A-Mangelschaden bekannt ist. Versuche an bisher 21 histologisch ausgewerteten Ratten, die Vitamin-A-frei ernährt wurden, ergaben gleiche oder sehr ähnliche Veränderungen am Epithel der ableitenden Harnwege. Nach 30–40 Tagen völlige Abstoßung des Übergangsepithels in Urethra und Harnblase bei unverändertem Nierenbecken, nach 40–50 Tagen ausgedehnte Verhornung eines neugebildeten mehrschichtigen Plattenepithels mit sehr geringen Entzündungserscheinungen in Nierenbecken, Blase und Urethra, in der Blase von papillomatösem Aufbau. Nach dem 50. Tag entwickelten sich zunehmende Entzündungserscheinungen im Nierenbecken und Blasenschleimhaut, die nach dem 60. Tag in einigen Fällen zu einer Papillenspitzennekrose mit Abstoßung nekrotischer Papillenteile führte.

Die Gleichheit der Erscheinungen beim Kind und bei Ratten erlaubt keinen absolut sicheren Schluß auf analoge, ätiologische Faktoren. Es kann jedoch durchaus bei einem chronisch ernährungsgeschädigten, 8 Monate alten Kind eine Stoffwechselstörung, speziell im Fettstoffwechsel auftreten, die auch bei Fehlen einiger Symptome als Vitamin-A-Mangelschaden aufgefaßt werden kann.

15. **Beck** (Aachen): Traumatische Thrombose der Nierenarterie.
(Erscheint ausführlich im Zbl. f. Path.)

16. **Langer** (Düsseldorf): Demonstration eines kavernösen Hämangioms der Speiseröhre.

Bücherbesprechungen.

Neumeyer, Orthopädie. 1953. 236 Seiten. 146 Abb. Walter de Gruyter & Co., Berlin. Preis: Ganzleinen DM 26,–.

Das Buch gibt in gedrängter Form einen doch sehr guten und umfassenden Überblick über das gesamte Gebiet der Orthopädie. Die Stoffeinteilung ist übersichtlich, die Darstellung flüssig und didaktisch ausgezeichnet aufgebaut. Es ist auf engem Raum sehr viel gesagt und der Zweck des Buches, den Studierenden eine wirkliche Übersicht zu verschaffen, wird völlig erreicht. Aber auch der Praktiker wird oft und gern zu diesem Buch greifen, wenn er sich rasch das Grundsätzliche über ein spezielles Kapitel vergegenwärtigen will. Das Abbildungsmaterial ist gut ausgewählt. Das Buch ist besonders für den Studierenden sehr zu empfehlen.

Kuntzen (Jena).



Kneise und Stolze, Handatlas der Zystoskopie. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1953. Preis: geb. 50,—.

Die dritte Auflage des bekannten zystoskopischen Atlasses von Kneise und Stolze ist erschienen. Kneise selbst ist während der Vorbereitung der Herausgabe seines Werkes gestorben und sein Mitarbeiter und Neffe Stolze hat das Werk fortgeführt. Die Auflage ist umgearbeitet und vermehrt. Es ist ein hervorragend schönes Buch, das mit viel Liebe und aus der reichen Erfahrung jahrzehntelanger Beobachtungen und systematischen Sammelns entstanden ist. Ein kurzer Abriß der zystoskopischen Technik leitet das Buch ein. Die einzelnen Kapitel über die Bilder der verschiedenen Krankheitsgruppen und der normalen Blase sind wiederum eingeleitet durch eine kurze Erläuterung einschließlich wertvoller therapeutischer Hinweise. Jedes Kapitel bringt in ausgezeichneten Reproduktionen Aquarelle der typischen zystoskopischen Bilder auf insgesamt 23 Tafeln mit 124 Abbildungen. Es ist ein besonderer Wert des Werkes, daß es in einer subjektiven, frischen und unmittelbar wirkenden Art geschrieben ist und daß alle Abbildungen von den Verfassern selbst aquarelliert sind. Es kommt zusammen die künstlerische Schönheit der Abbildungen, die prägnante Art, das Typische und Wichtige eines Krankheitszustandes auf jedem Bild herauszustellen, und die ausgezeichnet getroffene Auswahl der Zusammenstellung der Abbildungen, die ein erschöpfendes Gesamtbild der Zystoskopie und der Erkrankungen von Harnröhre und Blase geben. Das Werk ist auch hervorragend zum Unterricht geeignet.

Kuntzen (Jena).

Heilmeyer, L., Schittenheim, A., Schoen, R., Glanzmann, E., de Rudder, B., Eregbnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. N. F. Bd. 4; 1137 Seiten. 306 Abb. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953. Preis: DM 168,—.

Aus dem Inhalt dieses Ergebnisbandes sei besonders hingewiesen auf die Bearbeitung der pathogenetischen Bedeutung der Allergie für Blut und Knochenmarksschäden von Platon Petrides (Düsseldorf). In 8 Abschnitten wurde dies Thema vom Verfasser nach kurzer Einleitung gemeistert. Sie umfassen die allergischen Knochenmarksschäden der Granulopoese (Agranulozytosen), die der Thrombopoese (Werlhofsche Krankheit, Purpura hyperglobulinaemica), ferner jene der Erythropoese (hämolytische Anämien, infektiös-allergische Schäden, Erythroblastophthisen) und endlich die des Gesamtmarkes einschließlich des Retikulums (Panmyelophthise). Es schließen sich an Kapitel über die hämatologischen Veränderungen bei der Anaphylaxie, über Versuche zur lokalisierten Knochenmarksallergie, über die Klinik der allergischen Knochenmarksschädigung, insbesonders bei Rheumatismus und über die Beziehungen des Hypophysen-Nebennieren-Systems zur Blutbildung.

Die Ausführung von J. B. Mayer (Homburg/Saar) über Kinder diabetischer Mütter beginnt mit dem Hinweis darauf, daß durch die Insulintherapie die Sterilität diabetischer Frauen von 95% auf 15% gesunken ist. Während früher mehr als 25% schwangerer diabetischer Frauen starben, ist die Letalität unter Ausnützung der modernen therapeutischen Möglichkeiten solcher Frauen auf weniger als 1% gesunken. Zwischen 17% und 50% bewegen sich die Zahlen der Autoren für den Fruchttod, wobei mit dem Alter des Diabetes die kindlichen Verluste steigen; dies hängt mit der eventuell entwickelten Arteriosklerose und Glomerulosklerose der diabetischen Mütter zusammen. Die Ursachen für das Absterben der Kinder sind 1. Ketoacidosis, 2. Schwangerschaftstoxikose, 3. das zu große Kind, das zu Geburtskomplikationen führt, 4. ungeklärte Lebensinsuffizienz des normal erscheinenden Neugeborenen, 5. das mißbildete Kind. Bei ausgetragenen mißbildeten Kindern zeigt die Plazenta meist erhebliche Veränderungen (Ödem, Zotten, Unreife, Blutbildungsherde). Schließlich bespricht Verfasser noch die Embryopathia diabetica sowie die Möglichkeit hypolykämischer Embryopathie. Die durchschnittliche familiäre Belastung beim Diabetes mellitus beträgt 28%. Der Diabetes mellitus wird in den weitaus meisten Fällen einfach rezessiv, in seltenen Fällen auch dominant vererbt. Für das Vorhandensein von Letal- und Subletalfaktoren im Erbgut sowohl der weiblichen wie auch der männlichen Diabetiker gibt es keinen sicheren Beweis. Die Embryopathia diabetica ist somit als exogen bedingte Schädigung der werdenden Frucht aufzufassen.

E. F. Pfeiffer (Frankfurt a. M.) und H. F. Bruch (Frankfurt a. M.) bearbeiteten die Frage einer Autoallergie in der Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis. Im Tierversuch ist die Erzeugung einer Nephritis auf verschiedenen Wegen möglich. Man kann am Gefäßbindegewebe der Niere eine allergische Reaktion mit einem injizierten nephrotoxischen Serum oder bovinem Globulin hervorrufen und damit (durch Mitschädigung des Wirtsgewebes Niere) die Nierenentzündung einleiten oder durch Sensibilisierung mit Streptokokken plus homologem Nierengewebe die Bildung von Autoantikörpern anregen, die sich gegen das als Autoantigen wirkende Nierengewebe selbst richten und ursächlich die Nephritis auslösen. Diese experimentellen Verfahren stellen gewissermaßen eine Aufgliederung in pathogenetische Einzelfaktoren des viel komplexeren Vorganges dar, der zur Nierenentzündung des Menschen führt. Bei ihm kommt es nach rezidivierenden Streptokokkeninfekten zu einer an den Endothelien der Niere ablaufenden heftigen Reaktion zwischen bakteriellem Antigen und spezifischem Antikörper, wodurch das Nierenparenchym unter den Symtomen der akuten Glomerulonephritis in Mitleidenschaft gezogen wird. Gelingt es nicht durch bestimmte Therapie die Schädigung zu überwinden, die Krankheit ausheilen zu lassen, dann läßt das geschädigte Organ die Bildung

von Autoantikörpern gegen das eigene erkrankte und nunmehr als Autoantigen wirkende Nierengewebe anlaufen. Damit ist der Übergang in das zweite, therapeutisch nicht mehr beeinflußbare Stadium der „Gewebsallergisierung" vollzogen, in dem die gebildeten Autoantikörper für das Chronischwerden der Erkrankung und damit für den Ausgang in die sekundäre Schrumpfniere wahrscheinlich von ursächlicher Bedeutung sind.

Das Syndrom Mauriac (Diabetes im Kindesalter mit sekundärer Glykogenose) liegt A. Windorfers (Stuttgart) Ausführungen zugrunde. Man versteht unter diesem Syndrom einen Komplikationsverlauf beim Diabetes im Kindes- oder Jugendalter nach folgender Art: Nach längerem Bestehen des Diabetes treten Sekundärerscheinungen auf, die nicht nur das Krankheitsbild, sondern auch den Phänotypus der Kranken verändern; es kommt durch Wachstumsstillstand zu einem ausgeprägten Kleinwuchs, durch lokalisierte Fettansammlung zu einer Stammfettsucht mit Vollmondgesicht und durch eine riesige Lebervergrößerung zu einem abnorm dicken, vorstehenden Bauch. Vielfach entwickelt sich eine Venenstauung der Bauchhaut. Die Milz ist nicht vergrößert, Aszites besteht nicht. Die Geschlechtsreifung ist erheblich verzögert, ebenso oftmals die Ossifikation. Am Skelettsystem besteht eine Osteoporose. Die Intelligenz ist normal, jedoch wird mehrfach ein kindisches Verhalten beobachtet. Fast immer handelt es sich um einen sehr schwer einstellbaren Diabetes, wobei die Kranken zwischen Hyper- und Hypoglykämie hin und herpendeln. In der Leber findet sich histologisch eine starke Glykogenanhäufung, gelegentlich eine Fettvermehrung. Man konnte die Fülle dieser Zeichen zusammenfassen in der hinweisenden Benennung „Diabetes mit sekundärer Glykogenose". Die Frage der Entstehung dieses Krankheitsbildes ist noch nicht klar. Ursächlich angeschuldigt werden das Fehlen der äußeren Pankreassekretion, das Fehlen einer zweiten inneren Skretion, das Fehlen freier Methylgruppen, die chronische Insulinzufuhr, der Insulinmangel, die freie Kost und die Unterernährung. Ziemlich sicher scheinen zwei Punkte zu sein: Ohne Insulin würden die Patienten diese Komplikation nicht erleben. Aber die meisten Patienten hatten auch ungenügend Insulin und ungenügend Nahrung erhalten, bevor das Syndrom auftrat. Die meisten Autoren nehmen eine hypophysäre Ursache des Syndroms an. Diese Erklärung erscheint am einleuchtendsten. Alle Symptome weisen auf eine Schädigung des Hypophysenvorderlappen-Zwischenhirn-Systems hin.

Über die kongenitalen Mißbildungen am venösen Anteil des Herzens berichtet Adalbert Schaede (Bonn). Zahlreiche Röntgenbilder begleiten seine Ausführungen über Anomalien der Veneneinmündung (Mißbildungen im Hohlvenenbereich, im Lungenvenengebiet oder des Hohl- und Lungenvenensystems gemeinsam). Dann folgen Anomalien der Atrioventrikular-Region (Ostium atrioventriculare commune, Trikuspidalatresie, Trikuspidalstenose, die von Wilh. Ebstein 1866 beschriebene Trikuspidalanomalie, i. e. Ansatz eines Zipfels der Trikuspidalklappe unterhalb des Conus pulmonalis, Verwachsung zweier Zipfel der Trikuspidalis mit Insuffizienz des Ostiums, offenes Foramen ovale, Erweiterung des Vorhofs). Schließlich werden die Defekte des Septum atriorum abgehandelt (Vorhofsseptumdefekt, Lutembacher Syndrom, i. e. Vorhofseptumdefekt, kombiniert mit Mitralstenose 4).

Endlich sei noch verwiesen auf Georg Heuchel (Jena), der die Nierenerkrankung der Sepsis lenta bearbeitet hat. Nach Schilderung ihrer Historik zeichnet er das klinische Bild, bespricht die Nierenfunktion bei dieser Sepsis unter besonderer Berücksichtigung der Kreatinin-Beziehungen in Blut und Harn („Kreatinin-Clearance") zur Erhellung des glomerulären und tubulären Anteils der geschädigten Nierenfunktion, geht auf die einschlägigen pathologischen Nierenbefunde ein (Herdnephritis selten, diffuse subakute bis subchronische Glomerulusnephrits, häufig nephrotischer Einschlag, mitunter interstitielle Nephritis, auch Niereninfarzierung und Stauungserscheinungen) und sagt von der Pathogenese, die klinischen Symptomatologie der diffusen Glomerulonephritis bei der Lentasepsis wiesen keinen Anhaltspunkt dafür auf, daß die Nierenerkrankungg soleich als diffuse einsetzt, daß vielmehr diese im klinischen Sinne einer herdförmigen Glomerulonephritis näher steht als der eigentlichen diffusen Glomerulonephritis. Daraus ergibt sich die Konsequenz, daß die diffuse Glomerulonephritis bei der Lentasepsis aus einem ursprünglich umschriebenen Prozeß hervorgeht, welcher erst durch schrittweise Fortentwicklung in die diffuse glomeruläre Erkrankung ausläuft. In pathogenetischer Hinsicht liegen herdförmige und diffuse Glomerulonephritis bei der Sepsis lenta demnach auf einer Linie. Dabei stellt die diffuse Nephritis gegenüber der herdförmigen einen gesteigerten Grad der Empfindlichkeit und Reaktionsfähigkeit des Endothels dar mit stürmischeren, überschüssigen geweblichen Äußerungen. Aus dem mikroanatomischen Bild der glomerulären Veränderungen bei der subakuten Glomerulonephritis mag solche höhere Stufe der Abwehrbereitschaft abzulesen sein, indem einerseits die proliferativen Vorgänge an der Glomeruluskapsel „Ausdruck einer erhöhten und erfolgreichen Abwehrleistung", anderseits auch die Schlingennekrosen Auswirkungen übermäßig stürmischer geweblicher Reaktionen bei der „Verhaftung" der Erreger sein dürften.

Gg. B. Gruber (Göttingen).

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. W. Fischer, Jena; für den Anzeigenteil: Kurt Schröder (VEB Gustav Fischer Verlag), Jena, Villengang 2, Ruf: 4141, 4142; z. Z. gilt Anzeigenpreisliste Nr. 2. Verlag: VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, Villengang 2, Ruf: 4141, 4142; Satz und Druck: Druckerei „Magnus Poser" Jena, Zweigbetrieb, V/10/2. Printed in Germany. Veröffentlicht unter der Lizenznummer 2212 des Amtes für Literatur und Verlagswesen der Deutschen Demokratischen Republik.



Zentralblatt

für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Bd. 91 Ausgegeben am 20. April 1954 Heft 12

Namenverzeichnis.

Die **Seitenzahl** ist jeweils folgendermaßen gedruckt:

Für Autoren von *Originalaufsätzen* **fett.**

„ „ der *Referate* und *Rezensionen* aus gewöhnlicher Schrift mit *.

„ „ der *Literatur* aus Schrägschrift.

Sachverzeichnis.

Die **Seitenzahl** ist jeweils folgendermaßen gedruckt:

Für die *Originalaufsätze* **fett**.

„ „ *Referate* und *Rezensionen* aus gewöhnlicher Schrift mit *.

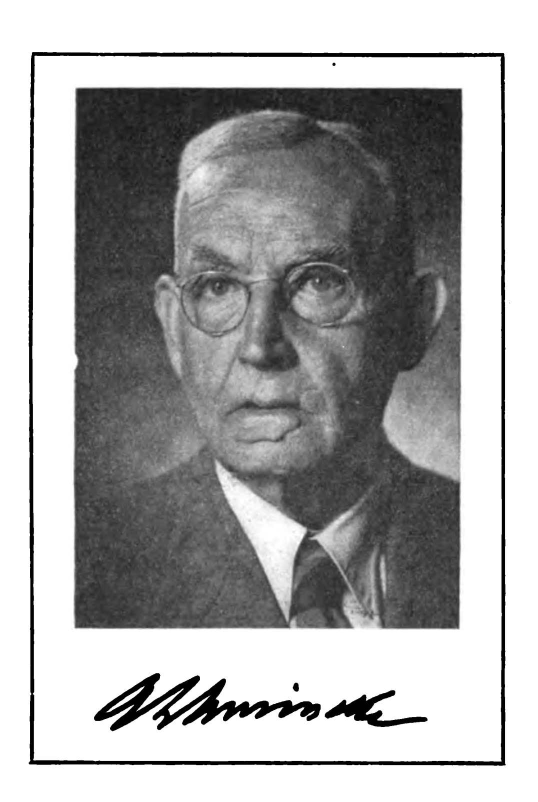
Die Stichworte beziehen sich nur auf die Titel der Originalarbeiten, Referate usw.
Alle Stichworte sind unter deutscher und fremdsprachiger Bezeichnung zu suchen. Die Aufnahme erfolgte nach den Originalangaben.





Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. W. Fischer, Jena; für den Anzeigenteil: Kurt Schröder VEB Gustav Fischer Verlag), Jena, Villengang 2, Ruf: 4141, 4142; z.Z. gilt Anzeigenpreisliste Nr. 2. Verlag: VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, Villengang 2, Ruf: 4141, 4142; Satz und Druck: Druckerei „Magnus Poser“ Jena, Zweigbetrieb, V/10/2. Printed in Germany. Veröffentlicht unter der Lizenznummer 2212 des Amtes für Literatur und Verlagswesen der Deutschen Demokratischen Republick.

Zentralblatt
für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Bd. 91 Ausgegeben am 17. Januar 1954 Heft 4/5



Alexander Schmincke zum Gedächtnis.
(1877—1953)

Mit 1 Bild.

In den späten Vormittagsstunden des 26. 8. 1953 ist der emeritierte ordentliche Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie in Heidelberg, Dr. Alexander Schmincke, einem heimtückischen, mit bewunderungswürdiger Geduld ertragenen Leiden erlegen. Mit ihm verliert die wissenschaftliche Welt einen Gelehrten von Rang und unser Fach einen seiner treuesten Paladine.

Alexander Schmincke war eine Persönlichkeit, die sich seinen Mitmenschen nur schwer erschloß. Verhältnismäßig wenige nur dürfen behaupten, ihm wirklich nahegestanden zu haben. So mögen diese Worte des Gedenkens zugleich den Versuch darstellen, einige Saiten anzuschlagen, deren Klang nicht immer hatte voll zur Wirkung kommen können.

Prof. Alexander Schmincke wurde am 19. 9. 1877 in Nürnberg geboren. Er stammte aus einer alten hessischen Familie, von Vaters Seite her aus Kassel, seitens der Mutter aus Offenbach a. M. Ein Vorfahr war kurhessischer Minister, der Großvater Forstrat, der Vater angesehener Kaufmann, der Heidelberger Jurist Vangerow ein Onkel. Schmincke besuchte in Kassel das humanistische Gymnasium, diente bei den Marburger Jägern, studierte in Marburg und Würzburg. Im Jahre 1901 wurde Schmincke zum Dr. med. der Würzburger Fakultät mit einer Arbeit über ein „Magencarcinom im Gefolge eines chronischen Magengeschwürs bei einem Sechzehnjährigen" promoviert.

Noch als klinischer Student arbeitete Schmincke ganztägig bei v. Kölliker in der Anatomie. Nach dem Examen — nach kurzer ohrenärztlicher Tätigkeit — wurde er Assistent bei Ph. Stöhr sen., zuletzt gar Prosektor für vergleichende Anatomie. Diese frühe Zeit muß, wie der Unterzeichnete aus dem Munde des Entschlafenen wiederholt erfahren hat, eine Zeit der harten Schulung, angefüllt mit zeitraubenden und mühsamen technischen und literarischen Arbeiten gewesen sein. Sie war für die Prägung der Persönlichkeit entscheidend: Treue auch im geringsten hinsichtlich der Erfüllung, allgemeinbiologische Schulung bezüglich der Wertung des Inhaltes der Aufgabe. — Aus dieser Periode stammen die Untersuchungen über die Regio respiratoria des Menschen und über die Ruminantierspermien, zwei Arbeiten, die noch immer durch ihre Sauberkeit und Gründlichkeit beeindrucken. Im Jahre 1905 trat Schmincke zur pathologischen Anatomie über und ging zu Eduard v. Rindfleisch. Unter der Leitung dieses hervorragenden Kenners der Gewebelehre (E. v. Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre mit Einschluß einer pathologischen Anatomie, Leipzig: W. Engelmann 1878) entwickelte Schmincke eine fruchtbare Tätigkeit: Die Arbeit im Präpariersaal kam der Verfeinerung der Sektionstechnik, die Liebe zur vergleichenden Anatomie der Wahl und Ausgestaltung des Habilitationsthemas zugute, während die Vereinigung von normaler und pathologischer Histologie die Voraussetzung brachte für die weithin anerkannte Meisterschaft in der Beherrschung der mikroskopischen Diagnostik.

Die methodische Behandlung des Gegenstandes der Habilitationsschrift (Die Regeneration der quergestreiften Muskulatur bei den Wirbeltieren, Würzburg 1907) war zu ihrer Zeit etwas ganz Neuartiges. Sie bedeutete die Nutzanwendung des Gedankens einer vergleichenden Pathologie für ein Gebiet der allgemeinen Krankheitslehre, ein Vorgehen, das nach wie vor Beachtung verdient. Die Ergebnisse von Schminckes Habilitationsschrift beanspruchen noch heute Gültigkeit. Die Arbeit hatte Grundsätzliches geschaffen. Die Erlangung der Venia legendi eröffnete Schmincke den Weg zu den akademischen Höhen:

1907 wurde er Privatdozent, 1910 ao. Professor, 1921 Ordinarius seines Faches. Im Jahre 1910 ging Schmincke mit seinem von ihm besonders verehrten Freunde und Meister Max Borst nach München. Dort war er 11 Jahre Prosektor des Institutes. Brachte die Würzburger Zeit die Grundlage der Ausbildung, die Wahl des Faches, der Arbeitsrichtung und die ersten akademischen Ehren, so bedeutete die Zeit in München Mehrung der Erfahrung, Festigung der Anschauung, sowie volle Entfaltung der wissenschaftlichen Arbeitskraft. In München heiratete Schmincke im Jahre 1913. Seine Frau, Hedwig Schmincke geb. Behr, eine feinempfindende, gründlichst gebildete Persönlichkeit, war ihm zeitlebens eine treue, liebreiche Gefährtin und schenkte ihm drei Töchter, den Stolz der Familie. —

Der 1. Weltkrieg sah Schmincke als Oberarzt und Stabsrat d. R., als Beratenden Pathologen, auf dem östlichen Kriegsschauplatz. Gegen Ende des Krieges suppleierte er kurze Zeit den Lehrstuhl in Straßburg i. E.

1921 erfolgte die Berufung als o. Professor nach Graz, 1922 die nach Tübingen und 1928 der Ruf nach Heidelberg. Am 30. 9. 1949 wurde Schmincke entpflichtet. Er war somit 28 Jahre lang Vorstand pathologischer Universitätsinstitute, er war Dekan der Heidelberger Fakultät gewesen, hatte viele Generationen von jungen Ärzten herangebildet und versah lange Jahre das Amt des Vorsitzenden des Ausschusses für die ärztliche und zahnärztliche Hauptprüfung in Heidelberg.

Das wissenschaftliche Werk des Entschlafenen ist außergewöhnlich vielseitig. Die Liste der angeführten Abhandlungen beweist, daß kaum ein Gebiet der speziellen pathologischen Anatomie unberücksichtigt geblieben ist. Aus der Vielzahl der Einzelveröffentlichungen ragen die monographischen Abhandlungen im Handbuche von v. Schjerning (Kriegsverletzungen der Muskulatur), von Henke-Lubarsch (Thymus), Brüning-Schwalbe (Leber, Gallenwege, Pankreas), Abderhalden (Technik der Untersuchung der Pathologie von Wachstum und Entwicklung sowie Methoden zur Untersuchung der Milz), in Aschoffs Lehrbuch (Nervensystem), schließlich nochmals in Henke-Lubarschs Handbuch — jedoch noch unveröffentlicht — (Recklinghausensche Neurofibromatose) hervor.

Sucht man so etwas wie eine Linie in den Arbeiten von Schmincke, so läßt sich feststellen, daß die frühen Abhandlungen u. a. auch allgemeinpathologische Fragen: Regeneration (Muskulatur), funktionelle Anpassung (Zahnsches Insuffizienzzeichen), experimentelle Befunde (Fettstoffwechsel der Milz, Ölsäurevergiftung, Erzeugung peptischer Magenschleimhautläsionen) und, was besonders betont sei, experimentelle Bemühungen zum Zwecke der Erzeugung atypischer Epithelwucherungen — also Fragen der experimentellen Geschwulstforschung (1911!) — zum Gegenstand hatten. Die Mehrzahl aller Arbeiten jedoch behandelte Probleme der speziellen Morphologie. Trotz der offensichtlichen Freude des Entschlafenen an der Publikation seltener Einzelbeobachtungen zeichnet sich das Bestreben ab, aus der Kasuistik vorzustoßen zu einer allgemeineren Schau der jeweiligen Verhältnisse.

Ich nenne zunächst die Bearbeitung verschiedener Fragen auf dem Gebiete der Tuberkuloselehre. Die Beschäftigung mit der Tuberkulose, insbesondere der Lungentuberkulose, hat ihre Wurzeln in der Würzburger Zeit. Es ist viel zu wenig bekannt, daß Schmincke auf die Arbeiten des weithin gerühmten Tuberkulosearztes Karl Ernst Ranke in München wiederholten und entscheidenden Einfluß genommen hat. Zweimal hat Schmincke ein Hauptreferat vor der Deutschen Tuberkulosegesellschaft erstattet: über das Kavernenproblem vom pathologisch-anatomischen Standpunkt (1927) und über die Gestaltungsfaktoren auf den Ablauf der menschlichen Lungentuberkulose (1935). Seine Einteilung der pathologischen Anatomie der Lungentuberkulose ist ebenfalls zu wenig bekanntgeworden. Sie repräsentiert eine gedankliche Durchdringung und Verbesserung der Stadieneinteilung von K. E. Ranke, ist nach der Pathogenese geordnet, elastisch, trägt der Dynamik des Krankheitsgeschehens Rechnung und ist logisch unangreifbar. Die Arbeiten von Walter Pagel und Hans Wurm, die zum Teil unter Schmincke entstanden sind, verraten den Einfluß des Meisters und führen sein Werk weiter. — Zur Vollendung des 75. Lebensjahres (19. 9. 1952) ernannte die Deutsche Tuberkulosegesellschaft Schmincke zu ihrem Ehrenmitglied.

Es sind sodann die Arbeiten auf dem Gebiete der Pathologie des Zentralnervensystems zu nennen. Vom Jahre 1910 an hat sich Schmincke insbesondere und immer wieder mit der Histogenese und Histologie der Gehirngeschwülste beschäftigt (1910, 1914, 1924, 1925, 1929, 1933, 1934, 1939). Auf der 27. Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft in Rostock hat er ein zusammenfassendes Referat über „Dauer, Art und Lage der Hirngeschwülste" erstattet. Aus seiner letzten Zeit stammt der (noch unveröffentlichte, bereits erwähnte) Handbuchbeitrag über die Neurofibromatose. Der Beitrag Schminckes in Aschoffs Lehrbuch (1935) darf nach Anlage und Fülle des Gebotenen als einer der besten dieses Werkes bezeichnet werden.

Der Name Schmincke erlangte besondere Geltung durch die Entdeckung einer bestimmten Gruppe von Geschwülsten des Nasenrachenraumes, die insbesondere in der anglo-amerikanischen Literatur seinen Namen tragen. Die lymphoepithelialen Carcinome, die ihren Ausgang von dem von Mollier sen. nachgewiesenen lymphoepithelialen Reticulum des Schlundringes nehmen, sind, entgegen der in letzter Zeit mehrfach geäußerten Ansicht, es handele sich um wenig differenzierte Plattenepithelkrebse oder um Retothelsarkome, eine Realität. Ihre Anerkennung steht und fällt mit jener der Mollierschen Interpretation der Entwicklungsgeschichte des Vorderdarmes und schließlich mit dem Epithelbegriff. Es ist unhaltbar, die Lymphoepitheliome als durch Anpassung an den gegebenen Standort veränderte (etwa im Sinne der Mimicry adaptierte) Sarkome zu deuten (wie es jüngst versucht wurde). Derartige Auffassungen sind in der Sache, mehr noch in der gedanklichen Begründung (der sog. Mimese) unrichtig (petitio principi!).

Wie weit der Kreis der Beobachtungen von Schmincke gezogen war, geht daraus hervor, daß sich Schmincke immer wieder einmal mit Fragen der Bakteriologie und der Immunitätslehre beschäftigte. Es erscheint bemerkenswert, daß die offizielle Nomenklatur noch im 2. Weltkriege den Erreger des Wolhynischen Fiebers einem Vorgehen Schminckes aus dem Jahre 1917 folgend als Rickettsia quintana bezeichnete, und daß Schmincke in seiner Heidelberger Antrittsvorlesung (3. 11. 1928) das Thema „Der Kampf des menschlichen Körpers mit den Bakterien" wählte.

Wer das Glück hatte, dem Arbeitskreise Schminckes anzugehören, wurde einer Ausbildung teilhaftig, die in ihrer Art als einzig bezeichnet werden muß. Weitaus im Mittelpunkt des Institutsdienstes stand die Arbeit im Sektionssaal. Es war ganz selbstverständlich, daß Schmincke täglich Hand anlegte. Er beherrschte nicht nur alle Variationen der Technik und übte sich selbst unablässig in der Meisterung verschiedenster Praktiken, sondern arbeitete bis auf den Tag der Emeritierung an der methodischen Verbesserung der Darstellung des Wirbelkanales, der „holoptischen" Sektion von Becken und Beckenorganen sowie der Zenkerschen Enthäutung. Die Zahl der technischen Hinweise, die er seinen Schülern gab, war erstaunlich groß. Er war ein Meister der „Handgriffe". Es war alles bis ins einzelne durchdacht, unzählige Male geübt und gekonnt. Schmincke konnte sich stundenlang mit der anatomischen Durchforschung der Leichen frühest verstorbener Säuglinge, bis zur Erschöpfung auch eifriger Assistenten, beschäftigen. Seine Arbeit im Sektionssaal, die Zusammenschau der wesentlichen Befunde, die Erkennung und richtige Beurteilung scheinbarer Kleinigkeiten, die ohne große Worte geübte pathologisch-anatomische Diagnostik, das Zusammenspiel intuitiver Erfassung schwieriger Sachverhalte mit geistiger Durchdringung der Aufgabe kann nur als künstlerische Beherrschung der pathologischen Anatomie des Einzelfalles bezeichnet werden. So ist es kein Wunder, daß die Arbeiten im Laboratorium in den letzten Jahren zunehmend zurückgetreten sind. Die innere Entwicklung des Entschlafenen ging mehr und mehr in der Richtung individualpathologischer Betrachtungsweise. Die Kritiker der Einstellung nannten dies schlicht „Kasuistik treiben". Es ist richtig, Schmincke war Kasuistiker, er erinnerte minutiöse Befunde und bestimmte Zusammenhänge noch nach Jahren. Gerade darum konnte er den klinischen Kollegen so sehr viel geben! Mit zunehmendem Alter schätzte er experimentelle pathologisch-anatomische Untersuchungen immer weniger. Er mißtraute den Versuchsanordnungen. Seine Schüler hatten es schwer, vielfach außerordentlich schwer, ihren Chef von der Dignität der Befunde zu überzeugen. Wer von seinen einstigen Mitarbeitern erinnerte nicht die mühsamen, nervenzehrenden Aussprachen mit dem Meister, die Erlaubnis zur Publikation eines literarischen Produktes zu erringen? Dem verehrten Chef indessen war keine Mühe zu groß, wenn es sein mußte unter eigenhändiger Beibringung alter und ältester Literaturstellen, dem ungeduldig-jugendlichen Autor nachzuweisen, daß seine vermeintlich neuen Ergebnisse seit langem bekannt waren. Gab sich der Schüler endlich geschlagen, so konnte der Meister wohl sagen (oder, wie es dem Unterzeichneten widerfahren ist, auf einen Zettel — zwecks Andenken — schreiben): „Multa in scriptis antiquorum latent, quae negleguntur, quia a paucis veteres leguntur. Baco de Verulam (1561—1626)!"

War dann der Arbeitsansatz des Zerschlagenen auf ein vernünftiges Maß reduziert, so half der Meister gern beim Wiederauf- und Neubau.

Schmincke blieb nicht im Kasuistischen stecken. Dies beweisen seine Arbeiten zum Kapitel der Tuberkulose, der Hirngeschwülste und schließlich seine letzte Studie in Virchows Archiv.

Ein großer Teil seiner Arbeitskraft war durch die Bibliophilie bestimmt. Die Belesenheit war eine außerordentliche. Die mit seinen Mitarbeitern Pagel, Wurm, Tesseraux und Velten begründete, seit dem Jahre 1926 geführte, nach seiner Emeritierung allein (unter Assistenz seiner langjährigen treuen Sekretärin, Frl. Gertrude Kiefer) besorgte Literaturzusammenstellung für das Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie hat sich als sehr brauchbares Instrument für eine schnelle und erfolgreiche Auffindung von wissenschaftlichen Arbeiten erwiesen. Der Umfang dieses aus kleinen Anfängen organisierten Unternehmens und die Pünktlichkeit seiner Berichterstattung waren ganz ungewöhnlich. Alle Leser des Zentralblattes wissen Schmincke für diese Leistung besonderen Dank.

Alexander Schmincke war kein leichter Chef. Er verlangte viel von seinen Mitarbeitern, weit mehr jedoch von sich selbst. Er war kein harmonischer Mensch, der Besitz eines heiter-ausgeglichenen Gemütes war ihm nicht beschieden. Er hatte eine rauhe Schale, aber ein feines, weiches Empfinden. Er versuchte, seine Assistenten durch vorbildliche Hingabe an die Arbeit zu gewinnen. Bei aller Liebe zu dem Reich des Kleinsten, der Mikro-

morphologie, bei aller Treue auch in geringen Dingen, auch bei vorhandener Fähigkeit und Neigung, nicht nur Königs-, sondern Kärrnersarbeit zu tun, war er niemals kleinlich. Er bewahrte sachlich und persönlich den freien Blick für das Wesentliche. Er war niemals nachtragend, er bemühte sich immer, auch für einen von dem seinigen abweichenden Standpunkt Verständnis zu gewinnen. Er war von großer Herzensgüte.

Schmincke besaß eine vorzügliche humanistische Bildung. Seine Kenntnis allgemein- und medizinhistorischer Zusammenhänge war bewunderungswürdig. Es war ein echtes Vergnügen, philologischen und etymologischen Ausführungen über Herkunft, Ableitung und Abwandlung medizinischer Fachausdrücke zuzuhören. Seine Beschlagenheit auf dem Gebiete der bildenden Künste war überraschend. In der Beurteilung von Gemälden, von Baustilen, insbesondere von historischen und stilechten Möbeln war er ein unvermuteter Meister. Er konnte mit großer Sicherheit Herkunft und Baujahr angeben. Er besaß und pflegte lange Jahre eine kostbare Sammlung antiker Stühle und Sessel.

Schmincke führte ein Leben in der Stille. Er liebte nicht die lärmende Freude, man fand ihn kaum jemals in froher Geselligkeit. Er war von ganz unvorstellbarer persönlicher Bescheidenheit. Von der Natur mit guten körperlichen Kräften begabt, war er von Jugend auf fanatischer Turner, Schwimmer, Ruderer und bis in die letzten Monate seines Lebens Sportfechter. In die Würzburger Zeit fällt die Erringung einer Deutschen Meisterschaft im Einer-Rudern. Das Schläger- und Florettfechten verstand er, mit Einschluß der historischen und zeitgenössischen Literatur, auch als Lehrer und väterlicher Freund der sportbegeisterten Jugend, auf das allerbeste. Aufgewachsen im alten Reich, erzogen in der Deutschen Burschenschaft, war er ein glühender Patriot im reinen, idealen Sinne; von Parteipolitik verstand er nichts. Der Gang der Zeiten, die Umstrukturierung des politischen Lebens während des sogenannten Dritten Reiches, vornehmlich aber die Zeitspanne nach dem 2. Kriege (1945—1947) haben ihm nichts erspart.

Alexander Schmincke war ein religiöser Mensch. Er war durchaus bibelfest, dem christlichen Glauben innig, wenn auch nicht im Sinne eines Dogma, verbunden. Er besaß auch den Koran, er kannte viele Suren auswendig. Er war demütig vor dem Höchsten, ehrfürchtig vor allem Großen; er hatte eine reine Seele.

Bei aller Gelehrsamkeit und allem Fleiße ließ Schmincke keinen Zweifel, daß über dem oft ungestümen Drange seiner Schüler, durch eine große Anzahl wissenschaftlicher Schriften den schmalen Weg des akademischen Fortkommens zu erzwingen, die Zucht der täglich neu geübten Pflichterfüllung und die innere Bindung an die eigentliche Aufgabe des pathologischen Anatomen stehe: Der Klinik und dem Kranken zu dienen.

Die Worte der Klage über den Verlust des Meisters verstummen vor denen des Dankes. Alexander Schmincke hat uns, seinen Schülern, eine so außerordentliche Fülle fachlicher und allgemeiner Anregungen, Belehrungen, Ermahnungen und von Ratschlägen mitgegeben, daß uns dieser kostbare Schatz unser Leben lang begleiten wird. So bedeutet uns das Hinscheiden des Lehrers durchaus nicht echte Trennung. Ich darf es, da ich nunmehr räumlich weit entfernt vom alten Kreis zu leben habe, aussprechen: Wir denken täglich gern an unseren alten Meister und halten Zwiesprache.

Das Fach der pathologischen Anatomie jedoch verliert in ihm eine seiner markantesten Persönlichkeiten.

Wilhelm Doerr (Berlin).

Verzeichnis der wissenschaftlichen Arbeiten von Prof. Dr. A. Schmincke.

(Zusammengestellt von W. Doerr, unter Mitarbeit von H. Steinbichl geb. Schmincke und G. Kiefer.)

1. Magencarcinom im Gefolge eines chronischen Magengeschwürs bei einem Sechzehnjährigen. Inaugural-Dissertation, Würzburg 1901.
2. Zur Kenntnis der Drüsen der menschlichen Regio respiratoria. Arch. f. mikr. Anat. und Entwicklungsgeschichte **61**, 232 (1902).
3. Über Ruminantierspermien und ihre Bewegung. Arch. f. mikr. Anat. und Entwicklungsgeschichte **63**, 611 (1904).



4. Zur Kasuistik primärer Multiplizität maligner Tumoren.
Virchows Archiv **183,** 160 (1906).
5. — und F. Rosenberger, Zur Pathologie der toxischen Graviditätsmyelitis.
Virchows Archiv **184,** 329 (1906).
6. Pathologisch-anatomische Demonstrationen: 20 g schwerer Blasenstein.
Monatsschrift für Kinderheilkunde **XIII,** Nr. 1.
7. Zur Frage der eiähnlichen Bildungen in Ovarialcarcinomen.
Festschrift für v. Rindfleisch. Leipzig, Wilh. Engelmann (1907).
8. Ganglienzellen neben kleinen Gallengängen in der menschlichen Leber.
Festschrift für v. Rindfleisch. Leipzig, Wilh. Engelmann (1907).
9. Zur Genese der sogenannten Perisplenitis chronica.
Festschrift für v. Rindfleisch. Leipzig, Wilh. Engelmann (1907).
10. Über linksseitige muskulöse Conusstenosen.
Dtsch. med. Wschr. **1907,** Nr. 50.
11. Die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern bei den Wirbeltieren.
Habilitationsschrift. Würzburg, A. Stober (1907).
Verhandlungen der phys. med. Ges. Würzburg. N. F. **39,** 15 (1907).
12. Über Peritheliome in der Gegend des Handgelenkes.
Zbl. Chir. **44** (1907).
13. Die Regeneration der quergestreiften Muskulatur bei den Sauropsiden.
Beitr. path. anat. **43,** 519 (1908).
14. Endocardiale Taschenbildung bei Aorteninsuffizienz.
Virchows Archiv **192,** 49 (1908).
15. Demonstration zur eigenartigen unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Tuberkulose des lymphatischen Apparates Sternbergs.
Ber. phys. med. Ges. Würzburg 1908.
16. Ein Teratom aus der Bauchhöhle eines Hahns.
Zbl. Path. **20,** 10 (1909).
17. Demonstration der Muchschen granulären Form des Tuberkulosevirus in Schnittpräparaten tuberkulöser Lungen des Menschen.
Sitzungsberichte der phys. med. Ges. Würzburg 1909.
18. Die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern bei den Säugetieren.
Beitr. path. Anat. **45,** 424 (1909).
19. Zur Kritik der Schürmannschen Farbenreaktion bei Lues.
Dtsch. med. Wschr. **1909,** Nr. 21.
20. Demonstration einer unter dem Bilde des sogenannten Madurafußes verlaufenen Fußerkrankung.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 14. Tagg. **5,** 202 (1910).
21. — und Flury, Über das Verhalten der Erythrocyten bei chron. Ölsäurevergiftung.
Arch. exp. Path. u. Pharm. **64,** 126 (1910).
22. Die Eintrittspforten der Tuberkulose in den menschlichen Organismus und die Disposition der Lungen zur Tuberkulose.
Würzburger Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der prakt. Med. **10,** 223 (1910).
23. Beitrag zur Lehre der Ganglioneurome (ein Ganglioneurom des Gehirnes).
Beitr. path. Anat. **47,** H. 2 (1910).
24. Über experimentelle Erzeugung sogenannter peptischer Erosionen des Magens beim Kaninchen durch Reizung des Plexus coeliacus.
Ber. phys. med. Ges. Würzburg 1910.
25. — und L. Wacker, Experimentelle Untersuchungen zur kausalen Genese atypischer Epithelwucherungen.
Münch. med. Wschr. **1911,** 1607.
26. Experimentelle Untersuchungen zum Geschwulstproblem.
Ärztl. Verein München, Sitzg. v. 12. 7. 1911, ref. Münch. med. Wschr. **1911,** Nr. 48.
27. Über Transplantationen experimentell erzeugter atypischer Epithelwucherungen.
Ärztl. Verein München, Sitzg. v. 10. 7. 1912, Münch. med. Wschr. **1912,** Nr. 39.
28. Zur Pathologie der Adipositas dolorosa (Dercumsche Krankheit). Münch. med. Wschr. **1912,** Nr. 39.
29. Zur Lehre der Endophlebitis hepatica obliterans.
Zbl. Path. **25,** 49 (1914).
30. Zur Frage der angeborenen Akromegalie.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 17. Tagg. S. 224 (1914).
31. Ein Ganglioglioneurom des Großhirnes.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 17. Tagg. S. 537 (1914).
32. Über die Teratome der Zirbeldrüse.
Ärztl. Verein München, Sitzg. v. 15. 7. 1914, Münch. med. Wschr. **1914,** Nr. 40.
33. Über die Entstehung der Hämorrhoiden.
Münch. med. Wschr. **1914,** Nr. 32.
34. Zur Lehre vom Fettgehalt der menschlichen Milz.
Münch. med. Wschr. **1915,** Nr. 28.

35. Über einen Fall von Eklampsie im 4. Schwangerschaftsmonat.
Monatsschr. Geb.hilfe und Gynäkol. **41,** 371 (1915).
36. Ein glioblatisches Sarkom des Kleinhirns mit Metastasenbildung in Hirn und Rückenmark.
Frankf. Z. Path. **16,** 357 (1915).
37. Über die normale und pathologische Physiologie der Milz.
Münch. med. Wschr. **1916,** Nr. 28, Nr. 29, Nr. 30 und Nr. 31.
38. Histopathologischer Befund in Roseolen der Haut bei Wolhynischem Fieber.
Münch. med. Wschr. **1917,** Nr. 29.
39. Über multiple Narbenbildungen in der Großhirnrinde, kombiniert mit fibröser Leptomengitis und Pachymeningitis hämorrhagica interna bei einem 5 Monate alten Kinde.
Z. Neurol. und Psych. **51,** 281 (1919).
40. Beitrag zur Kenntnis der Pachymeningitis hämorrhagica interna bei Lues congenita.
Z. f. Kinderheilk. **19,** 179 (1919).
41. Leberbefunde bei Wilsonscher Krankheit.
Z. Neurol. und Psych. **56,** 154 (1920).
42. Encephalitis interstitialis Virchow mit Gliose und Verkalkung.
Zugleich ein Beitrag zur Verkalkung intracerebraler Gefäße.
Z. Neurol. und Psych. **60,** 290 (1920).
43. Intramesenteriale und intrathoracische Enterokystombildung, kombiniert mit abnormer Lungenlappung und durch Keilwirbel bedingter kongenitaler Skoliose der oberen Hals- und Brustwirbelsäule.
Virchows Archiv **227,** 12 (1920).
44. Angeborene, unter dem Bild einer Thymusgeschwulst verlaufene diffuse Lymphangiombildung des vorderen Mediastinum.
Z. f. Kinderheilk. **26,** 331 (1920).
45. Die anatomischen Formen der Lungentuberkulose.
Münch. med. Wschr. **1920,** Nr. 14.
46. — und Romeis, Anatomische Befunde bei einem männlichen Scheinzwitter und die Steinachsche Hypothese über Hermaphroditismus.
Arch. f. Entwicklg. Mechanik d. Organismen **47,** 221 (1920).
47. Über die Veränderungen am Herzmuskel und an der Skelettmuskulatur bei der bösartigen Form der Maul- u. Klauenseuche.
Z. f. Infekt.Krankh., parasit. Krankh. und Hyg. d. Haustiere **21,** 185 (1921).
48. Vergleichende Untersuchungen über die Anlage des Skelettsystems in tierischen Mißbildungen mit einem Beitrag zur makro- und mikroskopischen Anatomie derselben.
Virchows Archiv **230,** 564 (1921).
49. Zur Pathologie des Colliculus seminalis.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 18. Tgg. S. 164 (1921).
50. Über Neuritis bei Periarteriitis nodosa.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 18. Tgg. S. 287 (1921).
51. Kriegserkrankungen der Muskeln durch Schuß, Stich, Hieb und stumpfe Gewalt.
Handbuch der ärztl. Erfahrung im Weltkriege 1914/1918, herausgegeben von O. v. Schjerning, Leipzig, J. A. Barth 1921, Bd. VIII.
52. Über lymphoepitheliale Geschwülste.
Beitr. path. Anat. **68,** 161 (1921).
53. Über Thymushyperplasie.
Klin. Wschr. **1922,** Nr. 41.
54. Diffuse Neurinombildung in der Appendix. — Kasuistische Mitteilung.
Z. Neurol. und Psych. **84,** 293 (1922).
55. Kongenitale Herzhypertrophie, bedingt durch diffuse Rhabdomyombildung.
Beitr. path. Anat. **70,** 513 (1922).
56. Demonstrationen zur Geschwulstpathologie.
1. Tagg. Südwestdtsch. Pathol. Mannheim 1922, ref. Zbl. Path. **33,** 17 (1922/1923).
57. Über angeborenen Ikterus.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 19. Tagg. S. 173 (1923).
58. Über anatomische Befunde an Ulcusmägen.
Münch. med. Wschr. **1923,** Nr. 52.
59. Über den sarkomähnlichen Bau der Grawitzschen Tumoren der Niere.
Zbl. Path. **33,** 264 (1923).
60. — und Andler, Beitrag zur Kenntnis der malignen sakrococcygealen Chordome.
Acta chirurg. Scandinavica **56,** 364 (1923).
61. Zur Kenntnis der diffusen meningealen Gliome des Kleinhirns.
Z. Neurol. und Psych. **93,** 169 (1924).
62. Methoden zum Studium der Pathologie des Wachstums und der Entwicklung.
Handbuch biolog. Arbeitsmethoden. Herausgegeben von E. Abderhalden. Berlin und Wien. Urban & Schwarzenberg 1924.
63. Pathologie der Leber, der Gallenwege, Gallenblase, des Pankreas.
Handbuch der Pathologie des Kindesalters von Brüning-Schwalbe, Bd. II, 3. Abt. Müchen 1924.

64. Methoden zur morphologischen Untersuchung der Milz.
Handbuch d. biolog. Arbeitsmethoden. Herausgegeben von E. Abderhalden. Abt. VIII, Teil 11.
65. Beitrag zur traumatischen Ätiologie der Arteriosklerose.
Dtsch. Arch. klin. Medizin **149,** 145 (1925). Festschrift f. v. Romberg.
66. Zur Kenntnis der angeborenen Divertikel der Appendix.
Virchows Archiv **254,** 771 (1925).
67. Beitrag zur Geschwulstpathologie.
1. Zur formalen Genese des Teratoma diphyllicum.
2. Durale Implantationsmetastasen bei Kleinhirnbrückenwinkelneurinomen.
Beitr. path. Anat. **73,** 502 (1925).
68. Sekundäre Tuberkulose vom Standpunkt der pathologischen Anatomie.
Beitr. Klin. Tbk. **62,** 223 (1925).
69. — und Ellmer, Ein 15½ Jahre altes homoioplastisches Knochentransplantat beim Menschen.
Zbl. Chir. **1925,** 562.
70. Pathologie des Thymus.
Handbuch Henke-Lubarsch, Bd. VIII, S. 760. Springer, Berlin 1926.
71. Über einige grundsätzliche Tuberkulosefragen.
Münch. med. Wschr. **1926,** Nr. 30.
72. Beitrag zur Histologie des „entzündlichen Pseudotumors" der Orbita, Birch-Hirschfeld.
Klin. Monatsbl. Augenheilk. **76,** 207 (1926).
73. Die gesundheitliche Bedeutung der Leibesübungen.
Vortr. Reichsgesundheitswoche Tübingen. Tübinger Zeitung Nr. 89 (1926).
74. Das Cavernenproblem vom pathologisch-anatomischen Standpunkt.
Z. f. Tuberkulose **48,** 581 (1927).
Beitr. Klin. Tbk. **67** (1927).
75. Zur Genese des doppelseitigen Spontanpneumothorax.
(Zugleich ein Beitrag zu den Mißbildungen des Lungengewebes.)
Beitr. path. Anat. **80,** 692 (1928).
76. Vergleichende Pathogenese der Tuberkulose.
Berlin. tierärztl. Wschr. **43,** 357 (1927).
77. Zum 70. Geburtstag von Paul Ernst, emer. Professor der Pathologie in Heidelberg.
Münch. med. Wschr. **1929,** 674.
78. Über die Entstehung der Lungenschwindsucht.
Z. ärztl. Fortbildung **26,** 105 (1929).
79. La genesi della tuberculosi.
Gazz. Osp. **1929,** I, S. 310.
80. Ein besonderer Glomerulusbefund bei Typhus abdominalis.
Beitr. path. Anat. **84,** 343 (1930).
81. Zur Kenntnis der Zirbelgeschwülste. Ein Ganglioglioneurom der Zirbel.
Beitr. path. Anat. **83,** 279 (1929).
82. Zur Sektionstechnik der Wirbelsäule.
Zbl. Path. **47,** 177 (1929).
83. Zur Einweihung des neuen pathologischen Institutes in München am 17. 5. 1930.
Münch. med. Wschr. **1930,** Nr. 20.
84. Zur Kenntnis der essentiellen Thrombopenie.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 25. Tagg. S. 50 (1930).
85. Noch einmal zur Sektionstechnik der Wirbelsäule.
Zbl. Path. **50,** 49 (1930).
86. — und Santo, Virusmenge und anatomisches Bild der Tuberkulose.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 26. Tagg. S. 275 (1931).
87. Universitätsbibliotheken und Mediziner.
Zbl. f. Bibliothekswesen **48,** 62 (1931).
88. Sektionstechnisches.
Zbl. Path. **53,** 273 (1931/1932).
89. — und Santo, Zur normalen und pathologischen Anatomie der Halswirbelsäule.
Zbl. Path. **55,** 369 (1932).
90. Über Hirngeschwülste.
Münch. med. Wschr. **1933,** H. 32.
91. Zur Häufigkeit, Art und Lokalisation der Hirngeschwülste.
Naturhistor. Verein Heidelberg, med. Sektion, Sitzg. v. 20. 6. 1933.
Münch. med. Wschr. **1933,** H. 34.
92. Zur Pathologie des Gehirns: Zur Dauer, Art und Lage der Hirngeschwülste.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 27. Tagg. S. 43 (1934).
93. Über die Hirngeschwülste und ihre prognostische Bewertung.
Med. Welt **1934,** Nr. 51.
94. Gestaltungsfaktoren auf den Ablauf der menschlichen Lungentuberkulose.
Beitr. Klin. Tbk. **86,** 527 (1935).

95. Das Nervensystem.
In Aschoffs Lehrbuch, Bd. II. Jena, G. Fischer (1936).
96. Zur Pathologie der Hirngeschwülste.
15. Tagg. Westdeutscher Pathologenvereinigg. Karlsruhe 1937. Zbl. Pat. **57,** 386 (1937).
100. Ludolf v. Krehl.
Verh. Dtsch. Path. Ges. **30,** 535 (1937).
101. Einteilung und Beschaffenheitsdiagnose der Lungentuberkulose.
Sonderthema zur Bekämpfung der Tuberkulose: Runderlaß des Reichsversicherungsamtes v. 10. 8. 1938. Reichsarbeitsblatt (A. N.) **1938,** S. IV, 342.
102. Einteilung und Beschaffenheitsdiagnose der Lungentuberkulose.
Amtliche Nachrichten f. Reichsversicherung. Jg. 1938, H. 18.
103. Paul Ernst.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 31. Tagg. S. 532 (1938).
104. Zum 70. Geburtstag von Geh. Rat Prof. Dr. Max Borst.
Münch. med. Wschr. **1939,** Nr. 46.
105. Diffuse „Schwannose" des Hirn- u. Rückenmarks.
Zbl. Path. **73,** 4 (1939).
106. — und Doerr, Zur Lehre der korrigierten Transposition der großen Gefäße mit einem eignen neuen Fall.
Beitr. path. Anat. **103,** 416 (1939).
107. Zum 75. Geburtstag des Münchner Pathologen Prof. Dr. Max Borst.
Med. Z. **1944,** 39.
108. Zum Tod von Geh. Rat Max Borst.
Zbl. Path. **84,** 1 (1948).
109. Über die Erythroplasie.
Tgg. Westdeutscher Pathologen Karlsruhe 1948.
Zbl. Path. **85,** 19 (1949).
110. — Nover und Quetz, Über Anomalien der Ausgestaltung des Septum atriorum des menschlichen Herzens.
Virchows Archiv **317,** 578 (1950).
111. Zur Ätiologie und Therapie universeller Lipombildungen.
Med. Welt **1951,** Nr. 24.
112. Recklinghausensche Krankheit (Neurofibromatose).
Handbuch Henke-Lubarsch, Nervenband (im Druck).

Literatur.

Zusammengestellt von A. Schmincke, Heidelberg.

Milz. Knochenmark. Lymphdrüsen.

(Fortsetzung.)

Mollaret, P. et al., La découverte des virus de la lymphoréticulose benigne d'inoculation. 1. Caractérisation sérologique et immunologique. Presse méd. **1951,** Nr 34, 681.

— et al., La découverte du virus de la lymphoréticulose benigne d'inoculation. Presse méd. **1951,** Nr 35, 701.

Morrison, M. et al., Lymph node aspiration. Clinical and hematologic observation in 101 patients. Amer. J. clin. Path. **22,** Nr 3, 255. (1952).

Pease, G. L., The significance of granulomatous lesions in bone marrow aspirations. Amer. J. clin. Path. **22,** Nr 2, 107. (1952).

Piéri, J., Le syndrome de splénomégalie neutropénique. Presse méd. **1952,** Nr 12, 239.

Randerath, E., u. **Ulbricht, H.,** Über die sog. lipomelanotische Reticulose. Frankf. Z. Path. **63,** Nr 1, 60. (1952).

Sályi, J., Plasmazellengeschwulst beim Pferde. Acta vet. **1,** Nr 4, 383. (1951).

Sander, G., et **Weill-Fage, J. Ch.,** Un nouveau test de physiopathologie: La fiche réticulo-endothéliale. Presse méd. **1951,** Nr 3, 53.



Seidel, W., Beitrag zur Klinik der Lymphogranulomatose. Z. ärztl. Fortbildg **1952,** Nr 7/8, 189.
Schilling, V., Über erythrophagische Megalosplenie. Med. Klin. **1952,** Nr 16, 508.
Schmauss, A. K., Plasmozytom (multiples Myelom) und Trauma. Chirurg. **1952,** Nr 3, 115.
Vulpian, M. P. et al., Considération sur les myélomes multiples. Presse méd. **1951,** Nr 45, 962.
Wagner, H., Blutgerinnung und Blutstillung durch Milzbestrahlung in der Frauenheilkunde. Arch. Gynäk. **181,** Nr 2, 246. (1952).
Whitby, L., The surgery of the spleen. Lancet **262,** 13, Vol. I, Nr 6709, 623. (1952).
Wolk, F., Akute allergische Panmyelopathie nach BCG-Impfung. Tuberkulosearzt **1952,** Nr 1, 33.

Nase. Kehlkopf. Luftröhre. Bronchien.

Brunner, H., Fibrous dysplasia of facial bones and paranasal sinuses. Arch. of Otolaryng. **55,** Nr 1, 43. (1952).
Cohen, H. J., a. **Witchell, J. S.**, Bilateral congenital chounal atresia in new born. Amer. J. Dis. Childr. **83,** Nr 3, 328. (1952).
Cornil, L. et al., Sur l'extrèse chirurgicale d'un epithélioma bronchopulmonaire malpighien apparament primitif, chez une femme atteinte antérieurement d' épithélioma du sol uterin le même type histologique. Presse méd. **1951,** Nr 67, 1407.
Delarue, J. et al., Le prétendus adénomes bronchiques sont des „epithéliomas à stroma remanié". Identification d'une tumeur bronchique à cellules myoepithéliales. Presse méd. **1952,** Nr 22,469.
Dor, J. et al., Plastic trachéo-bronchique par plaque nylon amnios. Traité expérimentale. Presse méd. **1951,** Nr 67, 1389.
Eigler, G., u. **Schröer, R.**, Zur Genese und Therapie der extraduralen Mucocelenbildungen. H.N.O. **3,** Nr 3, 85. (1952).
Gasser, C., Epiglottitis phlegmonosa oedematicus acutissima. Zur Kenntnis der akuten Stenose der oberen Luftwege. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 379.
Guggenheim, P., The adenoid problem. Arch. of Otolaryng. **55,** Nr 2, 146. (1952).
Harkins, H. P., Hemorrhage in the nose and threat. Arch. of Otolaryng. **55,** Nr 1, 8. (1952).
Heckner, F., Zytologische Bronchialdiagnostik. Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 17, 537.
Heineken, H., Beitrag zur angeborenen Kehlkopf-Atresie. Frankf. Z. Path. **63,** Nr 1, 30. (1952).
Holler, G., Zur Pathologie und Therapie des Asthma bronchiale. Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 20, Sp. 1031.
Hollmann, W., u. **Schneider, W.**, Bronchitis hypertrophica haemorrhagica. Sammlg seltener klin. Fälle III, S. 57. Thieme, Leipzig 1951.
Jabonero, P., Les fuseaux neuro-leio-musculaires des voies respiratoires et leurs altérations au cours de la tuberculose. Pract. oto-rhino-laryngol. **14,** Nr 1, 38. (1942).
Jaffé, L., Probable polypous form of leishmaniasis of the nose. Pract. oto-rhino-laryng. **14,** Nr 1, 14. (1942).
Kergin, F. G., Carcinoma of the trachea. J. of thorac. Surg. **23,** Nr 2, 164. (1952).
Laskiewicz, A., On conservative treatment of different forms of accessory sinus diseases. Pract. oto-rhino-laryng. **13,** Nr 2, 85. (1951).
Legler, U., Wundheilung nach Laryngectomie unter Berücksichtigung der Röntgenvorbestrahlung und der Penicillinprophylaxe. Erfahrungen an 100 Laryngectomierten. Arch. Ohr- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk. **160,** Nr 4, 293. (1952).
Maier, A., u. **Pellnitz, D.**, Durch Trachektasie vorgetäuschte Lungenkaverne. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 20, 463.
Manz, A., Fibroepitheliale Tumoren der Trachea. Arch. Ohr- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk. **160,** Nr 4, 402. (1952).
Montandon, A., et **Baumann, J. A.**, Considérations anatomiques et chirurgicales sur l'opération des sinus par le procédé de Piltıantoni-de-Lima. Bact. oto-rhino-laryngol. **13,** Nr 5/6, 353. (1951).
Morrison, L. F. et al., Symposium. Carcinoma of the larynx. Laryngoscope **62,** Nr 1, 53. (1952).
Ozura, J. H., a. **Bello, J. A.**, Laryngectomy and radical neck dissection for carcinoma of the larynx. Laryngoscope **62,** Nr 1, 1. (1952).
Olson, E. L., Hemorrhage from the nasopharynx. U.S. armed forces med. J. **3,** Nr 2, 239. (1952).
Pellnitz, D., u. **Heyland, S.**, Beitrag zur Kartagenerschen Trias. (Situs inversus, Bronchiektasien und Nasenpolypen.) H.N.O. **3,** Nr 2, 41. (1952).
Pollak, R. S., Cylindroma in nose and sinusis. Arch. of otoloaryngol. **55,** Nr 2, 210. (1952).
Port, Th., Entstehungswege des dentalen Kieferhöhlenempyems. Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 22, 1111.
Richter, H., Über fokaltoxisch bedingte lebensbedrohliche Schleimhautblutungen. H.N.O. **3,** Nr 3, 78. (1952).

Richter, H., Über eine liquorhaltige Mucocele der Stirnhöhle. H.N.O. **3,** Nr 2, 53. (1952).
Ruffinen, A. Z., Das Verhalten der Nasennebenhöhlen bei Ozaena. Pract. oto-rhino-laryngol. **13,** Nr 4, 217. (1951).
Silberberg, R. et al., Obliterating tracheitis. A complication following administration of radioactive iodine. J. Labor. a. clin. Med. **39,** Nr 2, 256. (1952).
Schwab, W., Über das Retothelsarkom des Nasenrachen beim Jugendlichen. H.N.O. **3,** Nr 2, 50. (1952).
Schütze, E., Teratoid der Rathkeschen Tasche. Zbl. Neurochir. **1951,** Nr 4/5, 268.
Sturm, A., Bronchialasthma und Wehrdienstbeschädigung. Med. Welt **1952,** Nr 16, 523.
Thompson, W. L. et al., Osteomyelitis of the skull complicating acute frontal sinuitis. Report. of two cases. Lancet **262,** 18, I, 6714, 901. (1952).
Vastine, J. H., a. Vastine, M. F., Calcification in the laryngeal cartilages. Arch. of Otolaryngol. **55,** Nr 1, 1. (1952).
Walker, E. et al., Intranasal encephaloceles. Survey of problem with recommandations for reducing mortality. Arch. of Otolaryng. **55,** Nr 2, 182. (1952).
Weaver, D. F., Tumors of the maxillary antrum. Laryngoscope **62,** Nr 3, 139. (1952).
Wissler, H., Die chronische Bronchitis des Kindes. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 413.
Zarowitz, H., a. Hoffman, J. B., Primary carcinoma of the trachea. Arch. int. Med. **89,** Nr 3, 454. (1952).

Lunge. Pleura. Mediastinum.

Aufses, A. H., a. Neuhof, H., Minute carcinoma of the major bronchi. J. thorac. Surg. **23,** Nr 3, 219. (1952).
Aulyair, W. G. et al., Pulmonary embolism following venous ligation. Arch. of Surg. **64,** Nr 2, 200. (1952).
Bariéty, M. et al., Le poumon exclu (Syndrome d'amputation de l'artère pulmonaire à l'angiopneumographie). Presse méd. **1951,** Nr 35, 711.
Bass, H. E. et al., Pulmonary changes in uremia. J. amer. med. Assoc. **148,** Nr 9, 724. (1952).
Beisel, W. R., Chronic segmental atelectasis. U.S. Armed forced med. J. **3,** Nr 3, 407. (1952).
Berblinger, W., Die Kavernenheilung. Tuberkulosearzt **1952,** Nr 3, 137.
Bernhard, P., a. Radenbach, K. L., Eosinophile Lungeninfiltrate infolge gezielter endobronchialer Kavernenbehandlung. Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 16, Sp. 819.
Blotevogel, W., Zur Anatomie der Lunge. (Rhein.-westf. TBC-Vereinig. Düsseldorf 21. 10. 1951.) Tuberkulosearzt **1952,** Nr 4, 233.
Charbon, B. C. et al., Surgical treatment of multiple arterio venous fistulas in the right lung in a patient having undergone a left pneumonectomy seven years earlier for the same disease. J. of thoracic Surg. **23,** Nr 2, 188. (1952).
Ciaglia, P., Intrathoracic meningocele: Excision, with three and one half years follow up. J. thorac. Surg. **23,** Nr 3, 283. (1952).
McCord, M. C., a. Baverdam, F. A., Unusual causes of rib notching. Amer. J. Roentgenol. **67,** Nr 3, 405. (1952).
— **a. Hyman, M. L.,** Pulmonary sarcoidosis with the roentgenologic appearences of metastatic neoplasm. Amer. J. Roentgenol. **67,** Nr 2, 259. (1952).
Croxatto, O. G., y Sampietro, R., Anatomia patológia de las reacciones esclerosas de la pleura. Estudio en relación con la inexpansibilidad del pulmón y su tratemiento. Ann. pat. y clínica de la tuberculosis **12,** 36. (1950).
Cudkowicz, L., Some observations of the bronchial arteries in lobar pneumonia and pulmonary infarction. Brit. J. Tubercul. **46,** Nr 2, 9. (1952).
Delarue, N. C., Bronchogenic carcinoma. Canad. med. Assoc. J. **66,** Nr 3, 261. (1952).
Delafontaine, P. et al., A propos de l'emphysème bulleux des nourrissons. Presse méd. **1951,** Nr 45, 968.
Deschicus, R., L'acariase broncho-pulmonaire. Presse méd. **1951,** Nr 4, 61.
Doerr, W., Über ein spontanes Bronchuscarcinom beim Hauskaninchen. Frankf. Z. Path. **63,** Nr 1, 82. (1952).
Edelmann, G., L'atelectasie pulmonaire réflexe instantanée post-traumatique. Presse méd. **1952,** Nr 16, 335.
Eisenblätter, J., Ein Beitrag zum Problem des neuromuskulären Systems der menschlichen Lunge. Beitr. klin. Tbk. **107,** Nr 1, 29. (1952).
Engel, S., Zur Lokalisation der lobären Pneumonie im Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 403.

Ellis, F. H. et al., The bronchial arteries. II. Their role in pulmonary embolisms and infarction. Surg. **31,** Nr 2, 167. (1952).
Esipowa, J. K., Über sogenannte Lymphome bei chronischen Entzündungen des Lungengewebes. Arch. Path. **13,** H. 4, 63. (1951).
Falck, J., Das arteriovenöse Aneurysma der Lunge. Sammlg seltener klin. Fälle. III, S. 7. Thieme. Leipzig 1951.
Fickel, G., Über die Entstehung einer oberen hinteren Mediastinalhernie. Sammlg seltener klin. Fälle III, S. 54. Thieme, Leipzig 1951.
Finke, H., Spontanes Aushusten eines Infanteriegeschosses nach 32 Jahren. Med. Klin. **1952,** Nr 4, 114.
Fruhling, L., et **Joberd, P.,** Le diagnostic anatomo-pathologique retrospectif de la silicose pulmonaire. Arch. des Mal. profession. et méd. du travail. etc. **12,** Nr 5, 534. (1951).
Fleischner, F. G., a. **Udis, S. W.,** Dilatation of the azygos vein: A roentgen sign of venous engorgement. Amer. J. Roentgenol. **67,** Nr 4, 569. (1952).
Gomsjakow, G. A., Fall von Dermoidzyste im vorderen Mittelfell. Westn. Chirurg. **71,** Nr 5. 54. (1951). (UdSSR.)
Grandmaison, L., Contribution à l'étude des localisations pulmonaires de la maladie de Gaucher. Presse méd. **1951,** Nr 5, 85.
Grenville-Mathers, R., The natural history of so called tuberculomas. J. thorac. Surg. **23,** Nr 3, 251. (1952).
Grenz, R., Bronchialfisteln bei Spondylitis tuberculosa. Tuberkulosearzt **1952,** Nr 4, 224.
Grewe, H. E., u. **Beck, E.,** Spätfolgen des Chylothorax und Indikation zum operativen Eingriff am Ductus thoracicus. Zbl. Chir. **1952,** Nr 16, 649.
Gürich, W., Zur Frage der unspezifischen Pneumolysen-Infekte und der Behandlung des Pneumolysen-Hämatoms. Tuberkulosearzt **1952,** Nr 1, 19.
Haizmann, R., Zur Bedeutung der Pleuritis im Rahmen der extrapulmonalen Tuberkulosen. Z. Tbk. **99,** Nr 3/4, 129. (1952).
Hallauer, C., Beitrag zur Virusätiologie der frühinfantilen interstitiellen-plasmazellulären Pneumonie. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 409.
Hambly, A. S., Combined pulmonary tuberculosis and carcinoma of the lung. Med. J. U.S. Armed forces **3,** Nr 1, 75. (1952).
Hamby, W. B., a. **Terry, R. N.,** Air embolism in operations done in the sitting position. Surg. **31,** Nr 2, 212. (1952).
Hamperl, H., Lungengeschwülste. Strahlenther. **86,** Nr 3, 377. (1952).
Hayek, H. v., Über die Veränderlichkeit der Oberflächenspannung in den Alveolen und ihre Bedeutung für die Retraktionskraft der Lunge. Arch. exper. Path. **214,** Nr 3, 253. (1952).
— Zur Anatomie der menschlichen Lunge, der Lungenläppchen und der Alveolenwand unter besonderer Berücksichtigung der Funktion. Hippokrates **1952,** Nr 7, 249.
Heine, J., Mikrokarzinome der Lunge. Z. ges. inn. Med. **1952,** Nr 7, 331.
Hoffman, E. et al., Traumatic chylothorax. Arch. of Surg. **64,** Nr 2, 253. (1952).
Hollmann, W., Zur klinischen Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Arch. Geschw.forschg **4.** Nr 1, 44. (1952).
Huebschmann, P., Klinische Diagnose der Lungentuberkulose und pathologische Anatomie. Tuberkulosearzt **1952,** Nr 3, 129.
Jahn, H., u. **Dworazek, A.,** Lungenembolie und Antihistaminkörper. Ein tierexperimenteller Beitrag zur Frage der Prophylaxe der Lungenembolie. Z. ges. inn. Med. **1952,** Nr 7, 298.
Jötten, K. W., u. **Klosterkötter, W.,** Die Bedeutung der Löslichkeit der Kieselsäure für das Zustandekommen der Pneumonokoniosen. Arch. f. Hyg. u. Bakter. **13,** H. 1, 1. (1952).
Kaufmann, A., Zur Frage der glatten Muskulatur der Lunge und ihrer funktionellen Bedeutung. Frankf. Z. Path. **63,** Nr 1, 122. (1952).
Klein, W. E. et al., Mediastinal emphysema. U.S. Armed. forces med. J. **3,** Nr 3, 479. (1952).
Kleinert, H., Der sichtbare Abfluß des Kammerwassers in den epibulbären Venen. Graefes Arch. **152,** Nr 2/3, 278. (1951).
Körtge, Aspergillose der Säuglingslunge. (Berl. Path. Ver. 15. 1. 1952.) Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 435. (1952).
Kopf, H., Traumatische Genese einer Lungencyste. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 20, 546.
Lamache, A. et al., Emphyseme, dystrophie du tissu conjunctif et hypophyse. Bull. Acad. nat. méd. Paris **1952,** Nr 3/4, 44.
Lapin, S. I. et al., Die Bedeutung pathologischer Veränderungen der Bronchien in der Chirurgie der Lungentuberkulose. Probl. Tbk. **1951,** H. 4, 59. (UdSSR.)

Lenggenhager, K., Zur Genese des stenotischen Lungenemphysems. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 20, 542.

Lob, A., u. Weiß, A., Zur Klinik und Diagnostik maligner Pleurageschwülste. Med. Klin. **1952,** Nr 15, 468.

Luton, P., et Champeil, J., Étude sur les pneumoconiosis dans les girement de spath-fluor. Arch. Mal. profession. et méd. du travail. etc. **12,** Nr 5, 505. (1951).

Masson, W., Zur Kavernenlokalisation in der Spitze des Unterlappens. Beitr. Klin. Tbk. **106,** 508. (1952).

Maier, A., u. Kapl, K. R., Eine Theorie von der Entstehung des Pleuraexsudates nach Thorakokaustik durch Histaminkörper. Beitr. Klin. Tbk. **106,** 510. (1952).

Martischnig, E., u. Thalhammer, O., Ein weiterer Fall von Pankreasfibrose (autoptisch gesicherter Fall mit inkompletter Pankreasinsuffizienz). Österr. Z. f. Kinderheilk. **6,** Nr 4, 427. (1951).

Merz, W., Histologische Beobachtungen an Pleuraverwachsungen. Z. Tbk. **99,** Nr 3/4, 162. (1952).

Monod, Die Segmentärresektion der Lunge. (Wiss. Ver. Ärzte Steiermark, Graz 16. 11. 1952.) Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 19, Sp. 1000.

Moulder, J. W., a. Weiss, E., Purification and properties of the agent of feline pneumonitis. J. inf. Dis. **88,** Nr 1, 56. (1951).

— — The effect of murisse pneumonitis and lipid pneumonia upon the metabolism of mouse lung. J. inf. Dis. **88,** Nr 1, 77. (1951).

Nassau, E., Über die Behandlung der Aspiration von Petroleum mit Cortison. Ann. Paediatr. **178,** Nr 3, 181. (1952).

Nicod, J. L. et al., Diagnostic cytologique des cancers bronchiques. Presse méd. **1951,** Nr 37, 767.

Nissen, R., u. Lezius, A., Der Verschluß des Drainagebronchus als selbständiges oder ergänzendes Behandlungsverfahren bei der kavernösen Lungentuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 13, 385.

Nungester, W. J. et al., Resistance of lungs to streptococci as affected by ascorbic acid blood level or histamine administration. J. inf. Dis. **88,** Nr 1, 98. (1951).

Ochsner, A. et al., Bronchogenic carcinoma its frequency, diagnosis and early treatment. J. amer. med. Assoc. **148,** Nr 9, 691. (1952).

Olmer, J. et al., Les formes cardio-pericardiques du cancer broncho-pulmonaire (a propos d'un cas ayant simulé l'infarctus du myocarde). Presse méd. **1951,** Nr 35, 717.

Orlowski, E. H., Röntgenologische Untersuchungen über die respiratorische Bewegung des ersten Rippenrings. Beitr. Klin. Tbk. **106,** 539. (1952).

Prior, J. T., a. Jones, D. B., Minute peripheral pulmonary tumors. J. thorac. Surg. **23,** Nr 3, 224. (1952).

Quirlaux, J. J. et al., Pulmonary decortication in tuberculosis. J. thorac. Surg. **23,** Nr 2, 125. (1952).

Radenbeck, K. L., Große solitäre tuberkulöse Rundherde (Tuberkulome) der Lunge. Beitr. Klin. Tbk. **106,** 539. (1952).

Richter, H., Ein Beitrag zur Statistik der Bronchialkarzinome. Dtsch. Gesdh.wesen **1952,** Nr 15, 465.

Rietschel, H., Über Epituberkulose. Ein Beitrag zur Frage des Bronchialeinbruches verkäster tuberkulöser Lymphdrüsen in den Bronchus. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 11, 428.

Rigdorn, R. H., a. Kircholf, H., A consideration of some of the theories relative to the etiology and incidence of the lung cancer. Texas repo1t on Biol. a. Med. **10,** Nr 1, 76. (1952).

Smith, A. R. S., Pleural calcification resulting from exposure to certain ducts. Amer. J. Roentgenol. etc. **67,** Nr 3, 375. (1952).

Smith, W. E., Lung cancer with special reference to experimental aspects. A.M.A. Arch. of Ind. Hyg. **5,** Nr 3, 208. (1952).

Sokolowa, J. W., Morphologie chronischer unspezifischer entzündlicher Prozesse in den Lungen und Bronchien und ihre Beziehung zur Krebsentstehung. Arch. Path. **13,** H. 4, 68. (1951). (UdSSR.)

Sommer, W., Zur Differentialdiagnose der Lungenatelektase. Pract. oto-rhino-laryngol. **13,** Nr 5/6, 317. (1951).

Sosunow, A. W., Anatomisch-histologische Eigenarten der Pneumonie bei azotämischer Urämie. Arch. Path. **13,** H. 4, 49. (1951). (UdSSR.)

Steeves, L. C., Acute pulmonary oedema. Canad. med. assoc. J. **66,** Nr 4, 309. (1952).

Stobbe, H., Über Krebsmetastasierung in die Lungen und aus den Lungen und deren differentialdiagnostische Schwierigkeiten unter besonderer Berücksichtigung der primären Multiplizität der Lungenkarzinome. Z. ges. inn. Med. **1952,** Nr 6, 279.



Stolze, E., Beitrag zur Pathogenese der intrathorakalen Nebenlunge. Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 417. (1952).

Stuhl, L. et al., La circulation artérielle pulmonaire dans les troubles segmentaires de la ventilation. Exploration angiographique. Presse méd. **1951,** Nr 20, 392.

Sturm, A., Dynamik des bronchopulmonalen Systems. (Rhein.-westf. Tbc-Ver. 20. 10. 1951, Düsseldorf.) Tuberkulosearzt **1952,** Nr 4, 234.

Temel, T., A propos d'un cas de Moniliase pulmonaire. Presse méd. **1951,** Nr 45, 972.

Templeton, J. Y., Bronchial obstruction with chronic atelectasis and pneumonitis due to hilar lymphadenitis after lobectomy and lingulectomy. J. thorac. Surg. **23,** Nr 2, 169. (1952).

Thomas, L. B., a. **Boyden, E. A.,** Agenesis of the right lung. Surg. **31,** Nr 3, 429. (1952).

Tünnerhoff, F., u. **Lüchtrath, U.,** Kritische Betrachtungen zur Maurer-Drainage und ihrer Indikationsstellung. Beitr. Klin. Tbk. **107,** Nr 1, 11. (1952).

Wagner, H., Extraperiostale Thorakoplastik ohne Rippenresektion. Beitr. Klin. Tbk. **106.** 493. (1952).

Werff van der, P. J., Durch Schimmelpilze verursachte Lungenaffektionen. Ned. Tijdschr. Geneesk. **1951,** Nr 23, 1682.

Wiedemann, E., Das flüchtige eosinophile Lungeninfiltrat (Löffler-Syndrom). Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 16, Sp. 817.

— Das flüchtige eosinophile Lungeninfiltrat (Löffler-Syndrom). Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 17, Sp. 883.

Williams, M. H., a. **Johnson, J. F.,** Mediastinal gastric cyst. Successful excision in an eight-weeks-old infant. Arch. of Surg. **64,** Nr 2, 138. (1952).

Winkelmann, H., Über die chemotherapeutische Kavernentamponade nach Maurer. Tuberkulosearzt **1952,** Nr 3, 153.

Wyatt, J. P., a. **Orrahood, M. D.,** Massive fat embolism following marrow infarction in sickle cell anemia. Arch. of Path. **53,** Nr 3, 233. (1952).

Wynder, E. L., Studies on lung cancer in relation to smoking. A.M.A. Arch. of Ind. Hyg. **5,** Nr 3, 218. (1952).

Zadek, J. et al., Zystenlunge mit mediastinaler Überblähung (Überlappung). Samml. selt. klin. Fälle **1950,** Nr 1, 36.

Zenker, R., Die operative Behandlung des Lungenkarzinoms und ihre Ergebnisse. Strahlenther. **86,** Nr 3, 391. (1952).

Zubalowa, S. J., Über arteriovenöse Anastomosen in spontanen fadenförmigen Pleuraverwachsungen. Arch. f. Path. **13,** H. 4, 87. (1951).

Innersekretorische Drüsen.

Albright, H. L., a. **Kerr, R. C.,** Primary hyperplasia of parathyroid glands. Report of a case with coincident duodenal ulcer. J. amer. med. Assoc. **1952,** Nr 14, 1218.

Ballabio, C. B., The effect of cortisone on tuberculin reaction of guinea pigs infected with attenuated tuberculosis (Auro bacterial tuberculous complex). Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **8,** Nr 1/2, 213. (1952).

Bauer, J., Der kindliche Kropf und seine Verhütung. Med. Klin. **1952,** Nr 16, 530.

— Die Hormontherapie im Lichte neuer Forschung (unter Berücksichtigung der C-17-Ketosteroid- und Corticoidausscheidung). Med. Klin. **1952,** Nr 4, 97.

Berlow, G. A., Polymorphes papilläres Adenom der Nebenschilddrüse bei hyperparathyroider Osteodystrophie. Arch. f. Path. **13,** H. 4, 81. (1951).

Barnett, R. J., a. **Greep, R. O.,** Regulation of secretion of adrenotropic and thyreotropic hormones after stalk section. Amer. J. Physiol. **167,** Nr 3, 569. (1951).

Brownell, K. A. et al., Glyconeogeogenic and dipid effects of adrenal secretion. Amer. J. Physiol. **167,** Nr 3, 605. (1951).

Cavallero, C. et al., Experimental studies with cortisone. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **8,** Nr 1/2, 116. (1952).

Cope, O., Diseases of the thyroid gland. New England J. med. **246,** Nr 11, 409. (1952).

— Diseases of the thyroid gland. (Part II.) New England J. med. **246,** Nr 13, 451. (1952).

Coste, F. et al., Le cortex surrénal joue-t-il un rôle dans la genèse des maladies dites de l'adaption? Presse méd. **1951,** Nr 24, 481.

Durante, L., Résultats de 510 medullectomies surrénales dans les syndromes de l'hypersurrénalisme médullaire. Presse méd. **1952,** Nr 5, 102.

Eayrs, J. T., a. **Taylor, E. H.,** The effects of thyroid deficiency induced by methyl thiouracil on the maturation of the central nervous system. J. of Anat. **85,** Nr 4, 350. (1951).

Erikson-Libo, Z., The function of the supra-renal cortex in allergic diseases. Bull. Schweiz. med. Wiss. **8,** Nr 1/2, 174. (1952).

Fischer, W., Riesenzellbildung bei chronischer Thyreoiditis. Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 427. (1952).

Frick, E., u. **Lampl, F.,** Über den Einfluß der Hypophysektomie auf den Verlauf der experimentellen Diphtherieintoxikation beim Meerschweinchen. Z. exper. Med. **118,** Nr 4, 274. (1952).

Frischeisen-Köhler, J., Persönliches Tempo bei Hyper- und Hypothyreolikern. Z. menschl. Vererbgs- u. Konstit.lehre **30,** Nr 5, 540. (1952).

Fritz, G. E., a. **Brines, O. A.,** The cell type of secondary parathyroid hyperplasia. Amer. J. Path. **27,** Nr 2, 265. (1951).

Gell, P. G. H., a. **Hinde, J. T.,** The effect of cortisone on the histology of the tuberculin reaction. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **8,** Nr 1/2, 200. (1952).

Gilbert-Dreyfus, L'hypercorticisme chronique de l'adulte. Presse méd. **1951,** Nr 4, 65.

Gleichmann, H. G., Beitrag zur Klinik der Synovialome. Zbl. Chir. **1952.**

Gornak, K. A., Zur Frage der bösartigen Gewächse des chromaffinen Gewebes (Chromaffinoblastome). Arch. f. Path. **13,** H. 4, 84. (1951).

Gurcia, J. A., u. **Portugal, J. R.,** Dystrofia adiposa-abdominalis nach frontaler Lobotomie. Zbl. Neurochir. **1951,** Nr 4/5, 194.

Guillain, G., et **Bertrand, J.,** Macrogénitosomie précoce avec Pseudo-Hermaphrodisme. Lésions anatomiques multiples: Hyperplasie adénomateuse de la zone corticale des surrénales; hyperplasie de la glande pinéale; ganglioneurome abdominale et intrarachidien. Presse méd. **1952,** Nr 12, Sp. 233.

Halmi, N. S., Two types of basophils in the rat pituitary: „Thyrotrophs and gonadotrophs". Endocrinology **50,** Nr 1, 140. (1952).

Hendrick, J. W., Carotid body tumors. Surgery **31,** Nr 3, 385. (1952).

Hasenbein, G., Beobachtungen über die Wirkung der gonadotropen Hormone auf die Spermiogenese des Regenwurms. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 14, 558.

Hermann, H. et al., Estimations de l'adrénaline et de artérénol dans les glandes surrénales chez quelques espèces animales. C. r. Soc. Biol. Paris **145,** Nr 19/20, 1550. (1951).

Hirsch, O., Symptoms and treatment of pituitary tumors. A.M.A. Arch. of Otolaryngol. **55,** Nr 3, 268. (1952).

Häusler, H. F., u. **Lembeck, F.,** Die Nebennierenrinde. Klin. Med. **1952,** Nr 1, 1.

Hohlweg, W., Probleme der konträren Sexualhormontherapie. Dtsch. Gesdh.wesen **1952,** Nr 17, 521.

Houssay, B. A. et al., Tumeurs surrénales et action oestrogénique chez les rats blanc castrée. C. r. Soc. Biol. Paris **145,** Nr 21/22, 1712. (1952).

Huder, A., Zur Frage der Angriffsorte von Cortison. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **8,** Nr 1/2, 60. (1952).

Janes, R. G., a. **Bradbury, J. T.,** Ovarian retention cysts in hypothyroid rat treated with diethylstilbestrol. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **79,** Nr 1, 187. (1952).

Jores, A., Krankheitsbilder und Behandlung der Nebennierenerkrankungen. Regensburger Jahrb. f. ärztl. Fortbildg **2,** 3. Teillief., 165. (1951).

Kendall, E. C., Hormones of the adrenal cortex in clinical med. Edinburgh med. J. **59,** Nr 1, 1. (1952).

Kracht, J., u. **Kracht, U.,** Zur Histologie und Therapie der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens. Virchows Arch. **321,** Nr 3, 238. (1952).

Laqueur, G. L., a. **Harrison, M. B.,** Glandular adipose tissue associated with cytotoxic suprarenal contraction and diabetes mellitus. Amer. J. Path. **27,** Nr 2, 231. (1951).

Larizza, P., e **Notario, A.,** Modificacione istologiche di alcuni organi, endocrini e non endocrini, dopo prolungata somministrazione di prolattina. Arch. de Vecchi **17,** Nr 2, 401. (1951).

— et al., Contributo alla tossicologia aegli estrogeni stilbenici. Arch. de Vecchi **17,** Nr 2, 447. (1951).

Laue, N., a. **Bode de, R. C.,** Generalized adrenocortical atrophy in hypophyectomized dogs and correlating functional study. Amer. J. Physiol. **168,** Nr 1, 1. (1952).

Lavvie, J., Giant-size parathyroid adenoma. Canad. med. Assoc. J. **66,** Nr 4, 374. (1952).

Layton, L. L., Effect of Cortisone upon the tissue synthesis of acid mucopolysaccharide. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **8,** Nr 1/2, 74. (1952).

Levine, R., The adrenal cortex as a regulator in tissue reactions. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **8,** Nr 1/2, 13.

Lièvre, J. A., et al., Hyperparathyroidisme primitif. (Ostéose parathyroidienne, opéré et guéri.) Presse méd. **1951,** Nr 45, 941.

Long, D. A., The influence of the adrenal cortex in bacterial allergy. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 8, Nr 1/2, 194. (1952).
Mess, B., Einfluß hypothalamischer Läsionsherde auf die Kerngröße in der Schilddrüse. Acta Morph. **1,** Nr 4, 475. (1951).
Metuzáls, J., Über eigenartige Nervenzellen in der Hypophyse des Bitterlings (Rhodeus amarus Bl.). Acta Anat. **14,** Nr 1/2, 124. (1952).
Meyer, R. u. a., Vergleich der cellulären Wirkung verschiedener Stereoide in vitro et in vivo. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **8,** Nr 1/2, 34. (1952).
Minder, W. H., Der Grahamsche Schilddrüsentumor (sklerosierendes Mikrokarzinom der Struma basedowiana) und seine Beziehungen zur thyreostatischen Therapie. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 393.
Mosonyi, M., Über die sogenannte Hürthle-Zellengeschwulst der Schilddrüse. Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 400. (1952).
Münch, O., Über die Wirkung von Methylthiouracil auf die anaphylaktische Reaktion. Endokrinologie **28,** Nr 5/6, 273. (1951).
Naegeli, Th., Kropf- und Hyperthyreosefragen. Med. Welt **1952,** Nr 15, 467.
Neal, W. B. et al., Effect of destruction of thyroid glands by radioactive iodine on pancreatic diabetes in the dog. Amer. J. Physiol. **168,** Nr 1, 29. (1952).
Nicander, L., Histological and histochemical studies in the adrenal cortex of domestic and laboratory animals. Acta Anat. **14,** Suppl. 16. (1952).
Oswald, A., Die Erkrankungen der endokrinen Drüsen. Eine Zusammenfassung unserer heutigen Kenntnisse. H. Huber, Bern 1952.
Pasqualini, D. de, Greffe de surrénale dans la rate. Eosinopenie provoquée C. r. Soc. Biol. Paris **145,** Nr 19/20, 1574. (1951).
— Greffe de surrénale dans la rate. Histologie de l'hypophyse. C. r. Soc. Biol. Paris **145,** Nr 21/22, 1712. (1952).
— et **Mancini, R. E.,** Greffe de surrénale dans la rate. Histologie de la thyroide. C. r. Soc. Biol. Paris **145,** Nr 21/22, 1716. (1952).
— — Greffe de thyroide dans la rate. C. r. Soc. Biol. Paris **145,** Nr 21/22, 1714. (1952).
Peller, J. A., a. **Barrie, H. J.,** Intrapleural thymic tumor in Myasthenia gravis. Canad. med. Assoc. **66,** Nr 3, 272. (1952).
Perrault, M., Les méthodes de frénation hypophysaires. Presse méd. **1951,** Nr 18, 353.
Poumeau-Delille, G., Réaction fibroplastique déclenchie par les oestrogènes chez le rat en insufficience surrénale. Presse méd. **1951,** Nr 16, 307.
Ries, H., Über den Nachweis von männlichen Wirkstoffen im Schwangerenharn und in der Plazenta. Z. Geburtsh. **136,** Nr 1, 1. (1952).
Riser, M., La medullosclérose surrénale. Traitement de l'hypertension artérielle humaine. Presse méd. **1951,** Nr 42, 869.
Romieu, M., et **Stahl, A.,** Recherches expérimentales sur le rôle des pituicytes de la neuro-hypophyse dans l'évaporation de l'hormone anti-diurétique en course des états de déshydratation provoquée. C. r. Soc. Biol. Paris **145,** Nr 21/22, 1705. (1952).
Rominger, E., Zur Prüfung der Funktionstüchtigkeit der Nebennierenrinde im frühen Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 411.
Ruyter, J. H. C., Effect of bilateral adrenalectomy on alcaline phosphatase activity in the rat in relation to regressive changes in the nephrose. Acta Anat. **14,** Nr 1/2, 42. (1952).
Rywlin, Thyroidite et carcinome. Description de deux cas. Presse méd. **1952,** Nr 28, 593.
Silbergleit, A., Effect of hypophysectomy on blood regeneration in the adult female rat. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **79,** Nr 1, 170. (1952).
Sperber, J., u. **Voelkel, A.,** Kasuistischer Beitrag zur akuten nichteitrigen Thyreoiditis.(Thyreoditis simplex, de Quervains.) Sammlg selt. klin. Fälle, III, S. 65. Thieme, Leipzig 1951.
Schiebler, Th. H., Cytochemische und Elektronenmikroskopische Untersuchungen an granulären Fraktionen der Neurohypophyse des Rindes. Z. Zellforschg **36,** Nr 6, 563. (1952).
Stöckel, W., Beitrag zur Klinik des metastasierenden Schilddrüsenadenoms. Z. ärztl. Fortbildg **1952,** Nr 7/8, 193.
Taubenhaus, M., Hormonal synergism and antagonism in tissue reactions. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 8, Nr 1/2, 54. (1952).
Tonutti, E., Hormonwirkungen bei der Entstehung krankhafter Gewebsreaktionen. (Ärztl. Ver. München 24. 1. 1952.) Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 18, Sp. 954.
— Histophysiologie, Funktion und Pathophysiologie der Nebennierenrinde. Regensburger Jahrb. f. ärztl. Fortbildg **2,** 3. Teillief., 154. (1951).

(Fortsetzung folgt.)

Zentralblatt
für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Begründet von E. Ziegler

herausgegeben von

Prof. Dr. Walther Fischer und Prof. Dr. Georg B. Gruber
in Jena in Göttingen

Einundneunzigster Band

Literatur

Zusammengestellt von
A. Schmincke †, Heidelberg



JENA
VEB GUSTAV FISCHER VERLAG
1954

Veröffentlicht unter der Lizenznummer 2212
des Amtes für Literatur und Verlagswesen
der Deutschen Demokratischen Republik

Literatur.

Zentralblatt
für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Bd. 91 Ausgegeben am 22. März 1954 Heft 9/11

Literatur.

Zusammengestellt von **A. Schmincke †**, Heidelberg.

Innersekretorische Drüsen.

(Fortsetzung.)

Tremolières, J., Physiologie de l'hormone thyroidienne. Presse méd. **1951**, Nr 19, 373.

Uehlinger, E., u. **Siebenmann, R.**, Der Einfluß von Cortison auf die Tuberkulinreaktion und auf das Arthus-Phänomen. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **8**, Nr 1/2, 203. (1952).

Valmaggiore, R. P. di, Parathyroidectomie et polyarthrite ankylosante. Presse méd. **1951**, Nr 45, 936.

Walthard, B., Über den Rückgang der Kropfendemie im Kanton Bern, insbesondere der Struma congenita. Schweiz. med. Wschr. **1952**, Nr 15, 423.

Wallach, J. B., a. **Scharfman, W. B.**, Addison's disease due to metastatic bronchogenic carcinoma. J. amer. med. Assoc. **148**, Nr 9, 729. (1952).

Weber, H. W., Über eine seltene Umwandlungsform der Nebennierenrindenepithelien beim Morbus Addison. Frankf. Z. Path. **63**, Nr 1, 113. (1952).

Weber, E., Die Bedeutung der inkretorischen Störungen bei Hypophysenadenomen für die Prognose und Anzeigestellung zur operativen Behandlung. Zbl. Neurochir. **1951**, Nr 4/5, 245.

Mundhöhle. Zähne. Speicheldrüsen. Rachen.

Adler, P., Über den Einfluß protektiver, jedoch atoxischer Fluormengen im Trinkwasser auf den Zahndurchbruch, insbesondere auf den Wechsel der Seitenzähne. Acta med. Hungar. **2**, Nr 2, 349. (1951).

D'Almeida et **Friez**, Sur un cas de syndrome de Plummer-Vinson. Revue de Stomat. **53**, Nr 1, 51. (1952).

Bataille, Dysortose cléido-cranienne avec inclusions multiples. Revue de Stomat. **53**, Nr 1, 42. (1952).

Bellegie, N. J., a. **Judd, E. S.**, Unusual tumor of the parotid gland. Report of a case. Endokrinologie **27**, Nr 5/6, 105. (1951).

Bercher, J. et al., Les effects des traumatisms sur les pulpes des dents en cours de croissance. Revue de Stomat. **53**, Nr 2/3, 99. (1952).

Black, A. P., The chemist looks at fluoridation. J. amer. dent. Assoc. **44**, Nr 2, 137. (1952).

Cartier, A. et al., Recherches biochimiques sur la carie dentaire. Revue de Stomat. **53**, Nr 2/3, 107. (1952).

Clopton, J. W., Extramedullary plasmacytoma. Laryngoscope **62**, Nr 3, 211. (1952).

Coy, H. D. et al., Auto-polymerizing resin fillings. J. Amer. dent. Assoc. **44**, Nr 3, 251. (1952).

Dargent, M. et al., Le problème de la dégénérescense maligne de kystes paradentaires. Presse méd. **1952**, Nr 12, 246.

McDonald, R., a. **Opie, W. H.**, Gargoylismus. S. afr. med. J. **25**, Nr 40, 725. (1951).

Eckert-Möbius, A., Die Mundatmung und ihre Behandlung als rhinologisches und kieferorthopädisches Gemeinschaftsproblem. Dtsch. Gesdh.wesen **1952**, Nr 13, 393.

Everett, F. G. et al., Antihydrotic ectodermal dysplasia with anodontia: a study of two families. J. amer. dent. Assoc. **44**, Nr 2, 173. (1952).

Feneis, H., Gefüge und Funktion des normalen Zahnfleischbindegewebes. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952**, Nr 8, 467.

Friedrich, W., Studien über die Schmelzstruktur unter Belastungs- und dystrophischen Verhältnissen. Stoma **1952**, Nr 1, 31.

Fröhlich, E., Veränderungen im Gefüge des Zahnfleischbindegewebes bei den entzündlichen marginalen Zahnbetterkrankungen. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952**, Nr 8, 477.

Grimm, H., Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der Anomaliekomplexe im Bereich der Schlundbogen. Endokrinologie **28,** Nr 5/6, 257. (1951).

Gossebbel, A. O., Summarization of the subject. J. amer. dent. Assoc. **44,** Nr 2, 151. (1952). (sc. Fluorosis. Schm.)

Hammer, H., Zur Behandlung der Riesenzellgeschwülste der Kiefer. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952,** Nr 6, 308.

Held, H. R., Der Durchtritt des Fluors durch die Plazenta und sein Übertritt in die Milch. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 12, 297.

Held, A. J., u. **Grasset, E.,** Pulpa und Dentinschädigungen durch Fluor-Intoxikation bei erwachsenen Meerschweinchen. J. of Urol. **67,** Nr 3, 430. (1952).

Kallenberger, K., Zur Pathogenese der Follikularzysten. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952,** Nr 6, 325.

Mc Kay, F. S., The study of mottle enamal (Dental fluorosis). J. amer. dent. Assoc. **44,** Nr 2, 133. (1952).

Korkhaus, G., Über die erbliche Disposition zur Paradentose. J. of Urol. **67,** Nr 3, 441. (1952).

Lattès, A., et **Bataille, R.,** Tumeurs bénignes des maxillaires. Étude radiologique. Presse méd. **1952,** Nr 12, 258.

Leboury, L., Tuberculose des glandes salivaires. Presse méd. **1951,** Nr 18, 354.

Leiber, B., Entwicklungsbeschleunigung und Tonsillenhypertrophie. Ein Beitrag zur Altersbiologie der Tonsillen. Med. Klin. **1952,** Nr 17, 582.

Leopold, R. S. et al., Dentinal protein: Bound cholesterol. J. of dent. Res. **30,** Nr 6, 837. (1951).

Lindlay, C. E., Observations on Midgets in beef cattle. J. of Heredity **42,** Nr 5, 273. (1951).

Melant, J. H., Salivary gland and duct calculi. A.M.A. Arch. of Otolaryngol. **55,** Nr 3, 389. (1952).

Meyer, W., Ein Fall von Morbus coeruleus. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952,** Nr 8, 452.

Mézl, Z., L'adamantogenèse pathologique et les amélomes libres. Revue de Stomat. **53,** Nr 1, 13. (1952).

Mitchel, D. F., Hamster caries. The effect of three different dictary suger levels and an evaluation of scoring procedures. J. of dent. Res. **30,** Nr 6, 778. (1951).

— a. **Chernamek, D. S.,** Two studies of peridontal disease in the syrian hamster. J. of dent. Res. **30,** Nr 6, 802. (1951).

Moorrels, C. F. A., The dentition as a criterion of race with special reference to the Aleut. J. of dent. Res. **30,** Nr 6, 815. (1951).

Mühlemann, H. R., Das weibliche Parodont unter dem Einfluß geschlechtsspezifischer Hormone. Stoma. **1952,** Nr 1, 3.

— Paradontolyse und Paradontalinsuffizienz. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952,** Nr 8, 454.

Nelsen, R. J. et al., Fluid exchange at the margins of dental restoration. J. amer. dent. Assoc. **44,** Nr 3, 288. (1952).

Pallazi, S., Prophylaxe der Karies durch Fluor. Das Problem vom allgemeinen Standpunkt aus gesehen. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952,** Nr 8, 457.

Rathje, W., Sympathicotony of the salivary glands as a cause of dental caries. J. of dent. Res. **30,** Nr 6, 783. (1951).

Richard et **Cernéa,** A propos des formes pseudotumorales des ostéites du maxillaire inférieur de l'enfant. Revue de Stomat. **53,** Nr 2/3, 154. (1952).

Rojczyk, H., Zahn- und Kieferanomalien bei Ekzemkrankheiten und Psoriasis vulgaris. Arch. f. Dermat. **192,** Nr 6, 513. (1951).

Salvi, J., Plasmazellengeschwulst beim Pferde. Acta Vet. **1,** Nr 4, 383. (1951). (Linke Halsseite neben 1. Nackenband. Schm.)

Sanderson, B. A., Aberrant salivary gland tissue in a tonsil fossa. A.M.A. Arch. of Otolaryngol. **55,** Nr 3, 387. (1952).

Scott, D. B. et al., Electron microscopy of mature human enamel. J. dent. Res. **31,** Nr 1, 74. (1952).

Seelig, A., The effect of direct fitting resins on the tooth pulp. J. amer. dent. Assoc. **44,** Nr 3, 261. (1952).

Sidi, E., et **Casalis, F.,** Les intolérances de la muqueuse buccale. Presse méd. **1951,** Nr 35, 730.

Siegmund, H., Anachorese und Shwartzman-Phänomen, ihr Wesen und ihre Bedeutung für das Lokalisationsproblem. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952,** Nr 6, 346.

Smyd, E. S., The mechanics of dental structures. J. amer. dent. Assoc. **44,** Nr 2, 187. (1952).

Sognnaes, R. F. et al., Electron microscopy of the enamal of teeth in various stages of development. J. dent. Res. **31,** Nr 1, 85. (1952).

Sonesson, A., Beitrag zur Röntgendiagnostik des Adamantinoms. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952,** Nr 7, 356.

Schiff, E., Angina herpetica und Masern. Ann. Paediatr. **178,** Nr 3, 121. (1952).
Starke, J., Über das Vorkommen von Knorpelgewebe in Gaumenmandeln. H.N.O. **3,** Nr 3, 69. (1952).
Stopka, E., Zur Differentialdiagnose und Pathogenese der Miculiczschen Krankheit. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 17, 387.
Turesky, S. et al., A histochemical evaluation of normal and inflamed human gingivae. J. of dent. Res. **30,** Nr 6, 792. (1951).
Ungerecht, K., Zur Genese der Dermoidzysten am Mundboden. Arch. Ohr- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk. **160,** Nr 4, 316. (1952).
— Tuberkulose der Wand einer branchiogenen Cyste. Arch. Ohr- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk. **160,** Nr 5, 424. (1952).
Peder, H. H., Ein Fall von doppelseitiger Parotis dystopie. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952,** Nr 7, 369.
Wissler, H., u. **Wehrlein, H.,** Kalte Retropharyngealabszesse bei tuberkulösen Metalymphomen. Acta Davosiana **1952,** Nr 3, 13.
Wolf, H., Mediane Oberlippenspalte mit Persistenz des Frenulum tectolabiale. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952,** Nr 7, 373.
Zilkens, Zur Resorption am Zahn. Dtsch. zahnärztl. Z. **1952,** Nr 8, 461.

Speiseröhre. Magen und Darm.

Albot, G., et **Toulet, J.,** Rapports entre les lésions histologiques et les signes radiologiques des cancers de la muqueuse gastrique. Arch. Mal. App. dig. **40,** Nr 1, 5. (1951).
Bader, H., Über die congenitale Atresie des Duodenums. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 19, 437.
Bartels, E. D., Prolaps of the gastric mucosa through the pylorus: physiological or abnormal. Gastroenterology **20,** Nr 1, 100. (1952).
Bazano, J. J., Volvulus of stomach. Report of case and review of literature. Ann. of Surg. **135,** Nr 3, 415. (1952).
Berg, H. F., a. **Marx, K.,** Duplication of the stomach. J. of Pediatr. **40,** Nr 3, 334. (1952).
Berger, H., Das große atonische Colon bei gewissen Obstipationsformen der Kinder und seine Behandlung mit Spasmolytica. Ann. Paediatr. **178,** Nr 4, 187. (1952).
Bertrand, J. et al., Lymphoblastose gastrique ulcéreuse. Presse méd. **1951,** Nr 35, 728.
Bond, L. M., a. **Pileggi,** Primary Hodgkin's disease of the stomach. Amer. J. Roentgenol. **67,** Nr 4, 592. (1952).
Bourne, M., L'oesophage dans la sclérodermie. Arch. de maladies de l'appareil digestif et des maladies des de la nutrition. Journées des gastroenterologues français Paris 15./16. 6. 51. Suppl. au No 11. (1951).
Bruce, R. et al., Adenocarcinom of the appendix. U.S. Armed forces med. J. **3,** Nr 1, 125. (1952).
Busscher, G. de, Die Vascularisation des Ulcus ventriculi- und des karzinomatösen Magens. Biol. naturw. Sekt. ärztl. Verein. Hamburg 30. 10. 1951. Klin. Wschr. **1952,** Nr 15/16, 380.
Byrne, J. J., Volvulus of the cecum. Arch. of Surg. **64,** Nr 3, 378. (1952).
Curvaillo, M. R., L'importance des sécrétions duodino-pancréatico-bilières dans la pathogénie des ulcères gastroduodéneux. Déductions therapeutiques. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 11, 1153. (1951).
Catell, R. B., a. **Mudge, Th. J.,** The surgical significance of duodenal diverticula. New England J. med. **246,** Nr 9, 317. (1952).
Chalnot et al., Les leiomyomes de l'oesophage et leur traitement par énucléation simple. Presse méd. **1951,** Nr 12, 224.
Chauvenet, A., Gastrite et pré-cancer. Arch. des Mal. Appar. digest. **41,** Nr 1, 89. (1952).
Citterio, L., Sept cas de cancer gastriques. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 3, 342. (1951).
Claisse, B., Sur une forme rare de duodénite hémorrhagique. Presse méd. **1951,** Nr 83, 1813.
Coqnosis-Carnot, M., Métaplasies de la muqueuse digestive spontanées et expérimentales. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 961. (1951).
Dafour, R., et **Daborry, J. J.,** A propos d'un cas de Schwannome de l'estomac. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 1093. (1951).
Darmaikacq et al., Lymphosarcome de l'estomac. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 1100. (1951).
Dascalakis, T., et **Yamacopoulos, A.,** La forme pseudoangineuse des diverticules de l'oesophage). Arch. des Mal. Appar. digest. (Journées des gastro-enterliques français Paris 15./16. 6. 1951.) Suppl. au No 11 (1951).
Demuth, W. G., Adenomatous polyps of the colon and rectum. Surg. etc. **94,** Nr 2, 195. (1952).
Dautzenberg, A., Ein Zökumkarzinom auf dem Boden einer Tuberkalose. Zbl. Chir. **1952,** Nr 14, 571.

Donald, D. E., Esophageal dysfunction in the rat after vagotomy. Surg **31,** Nr 2, 50. (1952).
Dunavant, D., a. **Wilson, H.,** Intussusception of the Appendix and protrusion from the anus. Ann. of Surg. **135,** Nr 2, 287. (1952).
Ellioth, G. V., a. **Wilson, H. M.,** Mesenchymal tumors of the stomach. Arch. of int. Med. **89,** Nr 3, 358. (1952).
Falck, J., Ein Fall von Sklerodermie des Magens. Sammlg seltener klin. Fälle, Nr 1, S. 53. Thieme, Leipzig 1950.
Feldman, M., The Roentgen diagnosis of prolapse of the gastric mucosa intc the duodenum. Gastroenterology **20,** Nr 1, 90. (1952).
Felsen, J., a. **Wolarsky, W.,** Bacillary dysentery due to Shigella alcalescenz. Arch. of int. Med. **89,** Nr 3, 428. (1952).
Fèvres, M., et **Duhamel, B.,** Traitement des occlusions intestinales congénitales aiguës. J. de Chir. **68,** Nr 1, 5. (1952).
Gauthier, M. et al., Ulcère bénin de l'oesophage. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 1039. (1951).
Gauthier-Villers et **Kuveline, H.,** Une pièce de rectite sténosante uvea péri rectite datent de 19 ans. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 7/9, 880. (1951).
Geissendörfer, R., Beitrag zum sogenannten arterio-mesenterialen Duodenalverschluß. Dtsch. med. Wschr. **1951,** Nr 16, 483.
Gemünd, W., Über ein Karzinom der Flexura duodeno-jejunalis. Zbl. Chir. **1952,** Nr 13, 522.
Golden, R., Functional obstruction of efferent loop of jejunum following partial gastroectomy. J. amer. med. Assoc. **148,** Nr 9, 721. (1952).
Gordet, G., Ulcères gastriques transformés. A propos de sept observations. Presse méd. **1952,** Nr 20, 430.
Goodman, H. J., a. **Parnes, J. H.,** Epiphrenic diverticula of the esophagus. J. thorac. Surg. **23,** Nr 2, 144. (1952).
Gütgeman, A., Gutartige Geschwülste der Brustspeiseröhre. Chirurg **1952,** Nr 3, 97.
Guichard, R., Quelques réflexions sur la maladie de Hirschsprung et le mégacôlon. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 1112. (1951).
Gutmann, R. A. et al., Les gastrites atrophiques en phage l'éléments de diagnostic radiologique arce de cancer de l'estomac au début. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 31, 1139. (1951).
Guy Albot, M. M. et al., Un cas de gastrite atrophique pariétale seléreuse en phage. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 11, 1179. (1951).
— et al., De l'origine non peptique et probablement infectieuse de certaines oesophagites. Arch. des Mal. Appar. digest. Journées des gastrologeus français Paris 15./16. 6. 1951. Suppl. au No 11. (1951).
Haberer, H. v., Ulcus jejuni post operationem nach Resektion Billroth II. Chirurg **1952,** Nr 4, 164.
Hahn, G. A., Gastric ulcer in hiatal hernia complicating pregnancy. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 222. (1952).
Harder, W., Studien am Darm von Wild- und Haustieren. Z. Anat. **116,** Nr 1, 27. (1951).
Hellweg, G., Über Vorkommen und gegenseitiges Verhalten der argentaffinen und argyrophilen Zellen im menschlichen Magen-Darm-Trakt. Z. Zellforschg **36,** Nr 6, 546. (1952).
Henckel, H., u. **Renz, G.,** Erkrankung durch Salmonella panama bei Säuglingen und Kindern. Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 11, 326.
Herzog, W., Zur Gefäßbiologie des Magens und Zwölffingerdarms beim Ulcus ventriculi und duodeni. Bruns' Beitr. **184,** Nr 1, 74. (1952).
Hillemand, P. et al., A propos du megaduodenum. Arch. des Mal. Appar. digest. J. des gastrologues français 15./16. 6. 1951. Suppl. au No 11. (1951).
— et al., Les diverticules de l'intestin grêle. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 7/8, 836. (1951).
— et al., Megaoesophage et ulcère de la petite courbure. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 7/8, 891. (1951).
Huber, P., Krebsentwicklung im operierten Magen. (Ges. Ärzte Wien 29. 2. 1952.) Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 11, 202.
Jacotter, M., Deux cas d'obstructions du anodénum. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 385.
Jaffé, R., Beitrag zur pathologischen Anatomie und zur Pathogenese der Rectitis poradaenica (Lymphogranulomatosis inguinalis) oder Nicolas-Favresche Krankheit). Arch. f. Virusforschg **1948,** Nr 1, 63.
Jahiel, R. et al., Local hypersensitiveness of the rabbit stomach. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **79,** Nr 1, 54. (1952).
Jelinek, R., Ein Fall von Sinistroposition des Kolon. Wien. med. Wschr. **1952,** Nr 12/13, 262.

Jenkinson, E. L., Perigastric adhesions and bands in closing the phyloric antium. Amer. J. Roentgenol. **67,** Nr 2, 210. (1952).

Jung, H. u. a., Der Fermentmangel im Magen als Ursache zahlreicher Störungen des Magendarmkanals, seine Beeinflussung durch eine ausreichende Ferment- und Säuresubstition. Med. Welt **1952,** Nr 13, 409.

Kapp, H., et **Reber, H.,** La flore bactérienne dans le duodénite. Arch. des Mal. Appar. digest. J. des gastrologues francais 15./16. 6. 1951. Suppl. au No 11 (1951).

Kiss, P., Die Rolle der Infektion bei der Entwicklung der atrophischen Krankheitsbilder im Säuglingsalter. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 387.

Knezevic, S., et **Knezevic, M.,** Contribution à l'anatomie pathologique du syndrome neurotoxique des diarrhées chez les nourrissons. Presse méd. **1952,** Nr 12, 251.

Konjetzny, G. G., Der „oberflächliche Schleimhautkrebs" (Konjetzny des Magens). Ein Beitrag zur Kenntnis des Magenkrebses im Beginn. Strahlenther. **86,** Nr 3, 477. (1952).

Korpány, B. et al., Peptic ulcer and cancer of the stomach. Acta med. Hungar. **2,** Nr 2, 243. (1951).

Kowalczyk, Z., Über einen Fall von angeborener Ösophagusatresie mit Ösophagustrachealfistel bei einer Frühgeburt mit angeborenem Herzfehler. Pediatra Polska **26,** H. 5, 522. (1951).

Kräutig, H., Seltene Darmverletzungen nach Uterusperforation. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 14, 553.

Kraft, N. H., a. **Hughes, F. A.,** Rupture of the normal esophagus. Surg. **31,** Nr 2, 291. (1952).

Krepler, P., u. **Zischka, W.,** Zur Frage der ätiologischen Bedeutung des Bacterium coli 111 B_4 bei Säuglingsenteritiden. Österr. Z. Kinderheilk. **7,** Nr 1/2, 89. (1952).

Kuntzen, Über den Kaskadenmagen. Zbl. Chir. **1952,** Nr 16, 685.

Laffargue, P. et al., Reticulo-Fibromatose intestinale. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 3, 273. (1951).

Landboe-Christensen, E., Argentaffin cells and pernicious anemia. Amer. J. med. Sci. **223,** Nr 2, 182. (1952).

Lauridson, J., a. **Ross, F. P.,** Acute diverticulitis. A report of four cases and review of one hundred fifty three surgical cases. Arch. of Surg. **64,** Nr 3, 320. (1952).

Lefèvre et al., Schwannome gastrique pédiculé de la grosse tubérosité. Gastrectomie totale. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 1096. (1951).

Levine, R. M., a. **Ripstein, Ch. B.,** The diagnosis and surgical management of gall stene ileus. Canad. med. Assoc. J. **66,** Nr 2, 113. (1952).

Levrat, M., et al., Cancer du duodenum à type clinique de cancer phylorique. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 7/8, 945. (1951).

— et al., Deux cas de sarcome du jéjunum images radiologiques et confrontation anatomoradiologique. Arch. des Mal. Appar. digest. **41,** Nr 1, 52. (1952).

Leger, L. et al., Ulcère bénin de l'oesophage. Presse méd. **1951,** Nr 45, 944.

— et **Pichon, G.,** Diverticule sus diaphragmatiques de l'oesophage. Symptomatologie pseudocardiaque. Résection chirurgicale. Presse méd. **1952,** Nr 1, 6.

Linzenmeier, G., Umwälzende Gedanken über die Entstehung und Behandlung der Säuglingsdyspepsie. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 12, 458.

Loe, R. H., The importance of the esophago gastric valve mechanism in surgery of the stomach and esophagus. Surg. etc. **94,** Nr 4, 502. (1952).

Marshak, R. H. et al., Pneumatosis of the colon. J. amer. med. Assoc. **148,** Nr 16, 1416. (1952).

Miller, F., u. **Kirchmair, W.,** Tödliche Verblutung aus Ösophagusvarizen im Kindesalter. Österr. Z. Kinderheilk. **6,** Nr 4, 433. (1951).

Moiroud, P., Ulcère perforé du duodénum et gastroplégie. Presse méd. **1951,** Nr 46, 980.

Mook, J., Die Veränderungen der Schleimhaut der pars pylorica und der pars superior duodeni bei der Anaemia perniciosa. Wien. med. Wschr. **1952,** Nr 11, 204.

Moore, T. C., a. **Shumacker, H. B.,** Intussusception of ileum through persistent omphalomesenteria duct. Surg. **31,** Nr 2, 278. (1952).

Morris, H. et al., Tuberculosis localized in the vermiform appendix. New England J. med. **246,** Nr 9, 329. (1952).

Moutier, F., Le cancer infra visible de l'estomac. La lésion initiale est-elle identifiable? Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 1024. (1951).

— Rapports de la gastrite atrophique et du cancer de l'estomac: une problème étio-pathogénique. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 974. (1951).

Müller, R., et **Raoul-Duval, Ph.,** Un cas de sarcome lymphoblastique de l'éstomac. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 7/8, 946. (1951).

Naumann, W., Zur Ätiologie des Kaskadenmagens. Med. Klin. **1952,** Nr 17, 580.

Neuman, Z., Leiomyosarcoma of the rectum, developing from benign leiomyoma. Ann. of Surg. **135,** Nr 3, 426. (1952).

Nemir, P. jr., Gallstone ileus. Report of eight cases. Surg. etc. **94,** Nr 4, 469. (1952).

Maccabe, A. F., a. **Orr, J.,** A study of 200 cases of appendicitis with special reference to their bacteriology. Edinburgh. med. J. **59,** Nr 2, 100.

Paliwoda, T., Über einen Fall von angeborener Atresie des Darmtraktes bei einem Neugeborenen. Pediatria Polska **26,** H. 7, 769. (1951).

Papillon, J., et **Goyon, M.,** La roentgen therapie dans le cancer de l'oesophage. Arch. des Mal. Appar. digest. **41,** Nr 1, 112. (1952). (Durchbruch eines Karzinoms in die Aorta. Schm.)

Parturier-Albot, M. et al., A propos de 14 cas de cancers du rectum dépirtés au stade purement muqueux. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 1011. (1951).

Perreau, P., Dilatation aiguë de l'estomac au cours de la poliomyélite. Arch. des Mal. Appar. digest. **41,** Nr 1, 63. (1952).

Plaut, A., Asymptomatic focal arteriitis of the appendix. Eighty-eight cases. Amer. J. Path. **27,** Nr 2, 247. (1951).

Poirier, A., et **Poirier, B.,** A propos d'un cancer au debut. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 1101.

Rabinovitch, J., Coexisting lymphosarcoma and ulcer-carcinoma of the stomach. Arch. of Surg. **64,** Nr 2, 185. (1952).

Ravault, P. et al., Recto-côlite cryptogénétique mortelle avec polypose secondaire diffus. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 7/8, 922. (1951).

Ravine, A., Contributions récentes à l'étude de la lipodystrophie intestinale. Les rapports de celle-ci avec les maladies de l'adaption. Presse méd. **1951,** Nr 9, 175.

Riba, L. W., Uretero-intestinal anastomosis. J. of Urol. **67,** Nr 3, 284. (1952).

Rosenauer, F., Das Ulcusleiden und die Eingriffe am vegetativen System. Zbl. Chir. **1952,** Nr 16, 641.

Rozenfeld, J. H., a. **Mc Grath, J.,** Melana in the newborn infant. J. of Pediatr. **40,** Nr 2, 180. (1952).

Rubell, E. B. et al., A case of perforated gastric ulcer manifested by hematemesis in a 8 week-old infant. J. of Pediatr. **40,** Nr 3, 337. (1952).

Ruppert, V., Allergische Erkrankungen des Magen-Darmkanals. Med. Welt **1952,** Nr 12, 378.

Sarles, H., Les papillites chroniques ictérigènes primitives. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 998. (1951).

Shands, W. C. et al., Adenocarcinoma ot the large intestine associated with chronic ulcerative colitis. Surg. etc. **94,** Nr 3, 302. (1952).

Shaffer, F. E., a. **Dutra, F. R.,** Senile fibrosis of the stomach of the albino rat. Arch. of Path. **52,** Nr 3, 257. (1952).

Smorlesi, L., Rava pathologia gastrica: neurinoma reticulosarcoma, limfogranuloma primitivo, infiltrazione leucosica associate ad ulcera peptica ulcere gastriche multiple in mielosi acuta eritremica. Arch. de Vecchi **17,** Nr 2, 553. (1951).

Spath, F., Intermittierender Ösophagusverschluß durch „Pseudo-Stein." Ein Beitrag zur Kenntnis der gutartigen Ösophagusgeschwülste. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **271,** Nr 4, 403. (1952). (Weitgehend nekrotischer fibro? myomatöser? Polyp. Schm.)

Spörlein, S., Meconiumileus ohne zystische Pankreasfibrose. Arch. Kinderheilk. **144,** Nr 1, 63. (1952).

Suljakowskaja, N. G., Zur Frage der Mißbildungen der Magenschleimhaut. Arch. f. Path. **13,** H. 4, 101. (1951).

Schuster, C. D., u. **Bühler, F.,** Untersuchungen zur Ätiologie des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 18, 404.

Starr, A., a. **Miller, G. M.,** Solitary jejunal metastasis twenty years after removal of a renal-cell carcinoma. Report of a case. New England J. med. **246,** Nr 7, 250. (1952).

Stigliani, R., Appendicopatia leishmaniosica con linfangiopatia a cellule giganti. Arch. de Vecchi **17,** Nr 2, 383. (1951).

Steigman, F., a. **Sheelman, B.,** The time of healing of gastric ulcers: implications as to therapy. Gastroenterology **20,** Nr 1, 20. (1952).

Stiller, A., Zur Problematik des Magenschleimhautprolapses. Med. Mschr. **1952,** Nr 4, 218.

Ulcusproblem. Beitr. zum. Med. Welt **1952,** Nr 16, 553.

Vachon, A. et al., Lymphome bénin du rectum. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 7/8, 927. (1951).

— et **Brette, R.,** Tumeurs inflammatoires du rectum l'origine vénérienne. Arch. méd. Mal. Appar. digest. **40,** Nr 7/8, 925. (1951).

Le Vein, H. L., The physiological mechanism for death in massively bleeding peptic ulcer. Surg. etc. **94,** Nr 4, 433. (1952).

Walldén, L., Defecation block in cases of deep rectogenital ponch. A surgical, roentgenological and embryological study with special reference to morphological conditions. Acta Chir. Suppl. 165. (1952).

Wallis, H. R. E., Early descriptions of congenital pyloric stenosis. Amer. J. dis. Childr. **83,** Nr 2, 203. (1952).

Weigt, J., Ein seltener Fall eines durch den schwangeren Uterus ausgelösten Uterus. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 13, 519.

Wipple disease. New England J. med. **1952,** Nr 10, 375.

Woodruff, M. F. A., Spontaneous perforation of the large bowel. Ann. of Surg. **135,** Nr 2, 221. (1952).

Windart, Y., Lymphosarcoma reclusif du grêle chez un enfant de 8 ans. Presse méd. **1951,** Nr 23, 467.

Wuketisch, Leukämische Infiltration des Magens von ungewöhnlichem Ausmaß. (Ver. path. Anat. Wiens 29. 1. 1952.) Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 436. (1952).

Zischka, W., Neueres zur pathologischen Anatomie und Bakteriologie der Enterocolitis beim Säugling. (Ver. path. Anat. Wiens 29. 1. 1952.) Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 436. (1952).

Peritoneum.

Ault, G. W. et al., Clinical study of ligation of the inferior mesenteric artery in left colon resection. Surg. etc. **94,** Nr 2, 223. (1952).

Azuma, T., On the innervation of the ventral abdominal wall in 10. month human embryo. Tohoku J. exper. med. **55,** Nr 1, 7. (1951).

Camelin, A. et al., L'ascite sucrée. Presse méd. **1952,** Nr 11, 211.

Catanzaro, F. P., a. **Farley, J. E.,** Omental segmental infarction. A report of two cases in children. J. of Pediatr. **40,** Nr 2, 240. (1952).

Charpin, J., et **Taranger, J.,** Kystes hydatiques „Fantomes", une type particulier de déformation diaphragmatique. Presse méd. **1951,** Nr 5, 93.

Crump, E. P., Umbilical hernia. I. Occurence of the infantile type in negro infants and children. J. of Pediatr. **40,** Nr 2, 214. (1952).

Darnaud et al., Une curieuse ascite. Arch. des Mal. Appar. digest. **41,** Nr 1, 74. (1952).

Févre, M., Tumeurs abdominales de l'enfant. Presse méd. **1951,** Nr 6, 109.

Günther, P. G., Die morphologischen Grundlagen der Bewegungs- und Halteleistung (Tetanus und Tonus) des Zwerchfells. Acta Anat. **14,** Nr 1/2, 54. (1952).

Higgins, G. A., Idiopathic spontaneous segmental infarction of the omentum. Arch. of Surg. **64,** Nr 3, 395. (1952).

Patel, J. et al., Sur un cas de carcinoide de l'épiploon gastrosplénique. Presse méd. **1952,** Nr 28, 589.

Picard, R. et al., Sur un cas de hernie diaprhagmatique antérieure. Arch. des Mal. Appar. digest. **41,** Nr 1, 101. (1952).

Leber. Gallenwege. Pankreas.

Allegri, Die Leberregeneration im Experiment und in der Klinik. Schweiz. med. Wschr. **1951.** Pavia Sessola typograph. Artigianelli.

Aterman, K., Some local factors in the restoration of the rat's liver after partial hepatectomy. I. Glycogen. The Golgi apparatus. Sinusoidal cells; the basement membrane its relation of the sinusoids. II. Watery vacuolation, to the vacuolation of anoxia. Arch. of Path. **53,** Nr 3, 197 a. 209. (1952).

Baumel, J., et **Guibert, H.,** Hémangiome caverneux du foie avec hépatite graissence révéllée par ponction biopsie. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 3, 407. (1951).

Benda, L. u. a., Über Untersuchungen zur Frage der Virusätiologie der Hepatitis epidemica. Arch. f. Virusforschg **4,** Nr 2, 89. (1949).

Blakemore, A. H., L'hypertension portale. Presse méd. **1951,** Nr 63, 1305.

Bock, H. E. u. a., Zur Bedeutung der Aspirations biopsie der Leber für Pathologie und Klinik. Klin. Wschr. **1952,** Nr 13/14, 297.

Böhlke, E., Bedeutung und Grenzen der intravitalen Leberbiopsie. Dtsch. Gesdh.wesen **1952,** Nr 12, 361.

Booher, R. J., Recurrent cancer of the Common bile duct and periampullary region. Arch. of Surg. **64,** Nr 2, 224. (1952).

Brauwood, A. W., Carcinoma of the pancreas. Edinbourg med. J. **59,** Nr 1, 28. (1952).

Brandenburg, Zur Pathologie des perniziösen Hyperinsulinismus. (Berl. Pathol. Ver. 15. 1. 1952.) Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 434. (1952).

Brandt, M., Über Ascaridengranulome. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 18, 408.
Bunecki, H., Der diaplazentare Infektionsmodus bei der Hepatitis epidemica. (Ver. Pathol. Groß-Hamburgs 11. 1. 1952.) Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 438. (1952).
Butzengeiger, K. H., u. **Lange, J.,** Über die Bedeutung der Eisen-Kupferbestimmung im Blutserum für die Differentialdiagnose des Ikterus. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 11, 250.
Caroli, J. et al., Contribution à l'étude de certaines vésicules multilobées. Arch. méd. Mal. Appar. digest. **40,** Nr 7/8, 886. (1951).
Catten, R. et al., Dudénite et cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. Arch. des Mal. Appar. digest. Journées des gastrologues français 15./16. 6. 1951. Suppl. au No 11. (1951).
Cazal, P., et **Mirouze, J.,** Une anomalie mal comme des cellules hépatiques les noyaux vacuolaires et leur signification physiopathologique probable dans le syndrome d'adaption. Presse méd. **1952,** Nr 28, 571.
Comford, M. W. et al., Polycystic disease of the liver: a study of 24 cases. Gastroenterology **20,** Nr 1, 60. (1952).
Costa, A., e **Smorlesi, L.,** Reversione rapide delle cirrosi dopo asportazione di parte del fegato cirrotico; influsso della dieta epatica; leggi della rigenerazione del fegato. Arch. de Vecchi **17,** Nr 2, 471. (1951).
— et al., Le modificationi dei mitocondri e delle strutture nucleari nella rigenerazione del fegato al microscopio elettromico. Arch. de Vecchi **17,** Nr 2, 493. (1951).
Damm, H., a. **Christensen, F.,** Alimentary production of gallstones in Hamster. Acta path. microbiol. Scand. **30,** Nr 2, 236. (1952).
Darnaud et al., Le facteur surrénal au cours du diabète broncé. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 9/10, 1106. (1951).
Détrie, Ph., La thrombose des veins sus-hépatiques. (Syndrome des veines sus-hépatiques.) Presse méd. **1952,** Nr 19, 392.
Dick, Fr. jun., et al., Accumulation of fat in the liver with Deficiencies of Threonine and of Lysine. A.M.A. Arch. of Path. **53,** Nr 2, 154. (1952).
Dominici, G., Sur la pathogénèse de l'ictère mécanique. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 18, 502.
Elliot, J. F., Polycystic disease of the liver. Canad. med. assoc. J. **66,** Nr 2, 164. (1952).
Étévé, J., et **Zervoyannis, S.,** Action de la cortisone sur les structures de la cellule hépatique. Presse méd. **1952,** Nr 12, 248.
Feldman, M., a. **Weinberg, T.,** Aberrant pancreas: a cause of duodenal syndrome. J. amer. med. Assoc. **148,** Nr 11, 893. (1952).
Filipp, G. et al., Organ-shock in liver. Acta med. Hungar. **2,** Nr 1, 171. (1951).
Frischauf, H., Ein Fall von angeborener Pankreasinsuffizienz. (Ges. inn. Med. 31. 1. 1952.) Wien. Z. inn. Med. **1952,** Nr 2, 77.
Friederici, L., Primäres Lebersarkom bei einem 5 Monate alten Knaben. Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 373. (1952).
Gaede, K., Neues vom Glukagon. Z. ges. inn. Med. **1952,** Nr 8, 364.
Girard, M. et al., Effet du substances hipotropes sur la stéatose alcoolique du foie. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 11, 1259. (1951).
Gilbrin, E., Bile calcique. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 7/8, 909. (1951).
Glenn, F., a. **Hays, D. M.,** The causes of death following biliary tract surgery for nonmalignant disease. Surg. Gyn. et Obstetr. **94,** Nr 3, 282. (1952).
Gögl, H., Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Lebercirrhose bei Säuglingen und Kleinkindern. Wiss. Beitr. Kinderheilk. **1.** (1951).
Gross, W. O., Übertragung der Ektromelie von Maus zu Maus durch „Reihenverimpfung" einer sterilen Lösung. (Ein Modellversuch zur Entstehung der Spritzenhepatitis.) Arch. f. Hyg. u. Bakter. **136,** Nr 1, 17. (1952).
Gross, R. J. et al., Pseudozyst of the pancreas associated with hydrothorax. Amer. J. Roentgenol. **67,** Nr 4, 585. (1952).
György, P., Zur Frage der experimentellen Leberschädigung. Med. Welt **1952,** Nr 16, 515.
Heilmann, P., Über die Pathogenese der akuten Pankreasnekrose. Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 369. (1952).
Höfig, H. W., Zur Frage der Leberatrophie, besonders der Differenzierung von zirrhotisch ausheilender Leberatrophie und Leberzirrhose. Dtsch. med. J. **2,** H. 19/20. (russ.).
Jacoby, F., a. **Martin, B. F.,** The relationship of bile alcaline phosphatase to histochemically detectable alcaline phosphatase in the biliary tract; including reference to the histology of the gallbladder epithelium. J. of Anat. **85,** Nr 4, 391. (1952).
Kahn, A. et al., Virus hepatitis in laboratory workers. Amer. J. clin. Path. **22,** Nr 1, 56. (1951)

Koch-Weser †, D., a. Popper, H., Hepatic fibrosis produced by chronic ethione feeding. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **79,** Nr 1, 34. (1952).
— — et al., Hepatic necrosis due to bromobenzene and its dependence upon available sulfur amino acids. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **79,** Nr 1, 196. (1952).
Knorre, J., Zur Kenntnis der angeborenen Atresie der Gallenwege. Bruns' Beitr. **184,** Nr 1, 85. (1952).
Koltay, M., e Korpassy, B., Experimenti por provocare cirrhosi epatica su ratti mediante soluzione di acido tannico somministrato par via orali durante un periodo prolungato. Arch. de Vecchi **17,** Nr 2, 307. (1951).
Kourias, B., Fistulas biliaires in ternes spontanées d'origine ulcerose. J. de Chir. **68,** Nr 1, 89. (1952). (D'après 14 cas personels.)
Leger, L. et al., Effets de la ligature de l'artère hépatique sur le système porte. II. Étude expérimentale. Presse méd. **1952,** Nr 28, 590.
Luisi, A., Coma hypoglycémie mortel per adénome insulaire du pancréas. Presse méd. **1952,** Nr 3, 51.
Meacham, G. C. et al., Liver damage prolonged urethane therapie. Amer. J. clin. Path. **22,** Nr 1, 22. (1952).
Mirizzi, P. L., Les fistulas bilio-biliaires interne spontanées. J. de chirurg. **68,** Nr 1, 32. (1952).
Monsaingeon, A., et **Laumonier, R.,** Anomalie congénitale du canal cystique. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 2, 454. (1951).
Nicolaou, S., u. **Ruge, H.,** Zur Ätiologie der sogenannten Hepatitis epidemica. Arch. f. Virusforschg **3,** Nr 5, 260. (1944).
Norman, C. W., Cyst of the pancreas associated with diabetes mellitus. U.S. Armed forces med. J. **3,** Nr 2, 281. (1952).
Partington, Ph. F., Fibrotic stenosis of the terminal common duct. Surg. **31,** Nr 3, 367. (1952).
Verlinde, J. D., a. Boer, H. D., Animal experiments on infections hepatitis. Arch. f. Virusforschg **4,** Nr 1, 1. (1948).
Rauhs, R., Cholelithiasis und Cholecystitis im Kindesalter. Österr. Z. Kinderheilk. **6,** Nr 4, 405. (1951).
Remy, R., Das Glykogenanlagerungsvermögen der gesunden und kranken Leber. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 20, 547.
— u. **Gerlich, N.,** Gesetzmäßigkeiten des Glykogenaufbaus in der Leber. Z. ges. inn. Med. **1952,** Nr 7, 334.
Ripstein, Ch. P., a. Lipton, E., Varicosity of the cystic vein. A hazard in gallbladder surgery. Ann. of Surg. **135,** Nr 2, 284. (1952).
Rissel, E., Die Virushepatitiden und ihre Behandlung. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 16, 297.
Royer, M., Le choledoque normal et pathologique vu a la cholangiographie laterascopique. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 1, 53. (1951).
Rush, B., a. Cliffton, E. E., The role of trypsin in the pathogenesis of acute hemorrhagic pancreatitis and the effect of an antitryptic agent in treatment. Surg. **31,** Nr 3, 349. (1952).
Santy, P., et **Marion, P.,** Portographies per opératoires pour syndrome de Banti. Presse méd. **1951,** Nr 12, 221.
Silvis, R. Sh., Annular pancreas. Ann. of Surg. **135,** Nr 2, 278. (1952).
Schega, H. W., Die Ruptur des Aneurysma der arteria hepatica. Chirurg. **1952,** Nr 3, 125.
Schupbach, H. J. A., Chapell, R. B., Primary carcinoma of the liver. Arch. of int. Med. **89,** Nr 3, 436. (1952).
Stein, Leberkarzinom beim Säugling. (Berl. Path. Ver. 15. 1. 1952.) Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 434. (1952).
Stimon, J. C. et al., Pancreatic lesions associated with cirrhosis of the liver. Amer. J. clin. Path. **22,** Nr 2, 117. (1952).
Thompson, Ch. M., a. Hilferty, D. J., Primary carzinoma of the liver (Cholangioma) with hypoglycemic convulsions. Gastroenterology **20,** Nr 1, 158. (1952).
Thorek, Ph., La ligature hépatique commune dans l'hypertension portale. Presse méd. **1951,** Nr 29, 592.
Toreson, W. E., Glycogen infiltration (so-called hydropic degeneration) in the pancreas in human and experimental diabetes mellitus. Amer. J. Path. **27,** Nr 2, 327. (1951).
Treusch, J. V., Multiple liver abszess complicating non-specific chronic ulcerative colitis: Report of a case. Gastroenterology **20,** Nr 1, 166. (1952).
Villemin, et al., Variations morphologiques et topographiques du foie. Considérations séméiologiques radiologiques et chirurgicales. Arch. des Mal. Appar. digest. **40,** Nr 1, 63. (1951).

Walker, M., The pathology and treatment of portal hypertension. Lancet **262,** 15, Vol. I, Nr 6711, 729. (1952).

Ziegler, H., Zur Genese der sogenannten Wandergallenblase, erklärt an einem Fall von Stieldrehung. Wien. med. Wschr. **1952,** Nr 12/13, 248.

Harnapparat.

Babics, A., Lymphatic circulation of the kidneys. Acta med. Hungar. **2,** Nr 1, 1. (1951).

Barsotti, M., a. **Vigliani, E. C.,** Bladder lesions from aromatic amines. Statistical considerations and prevention. A.M.A. Arch. of ind. Hyg. **5,** Nr 3, 234. (1952).

van Beacham, W., Dystocia due fetal megabladder. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 203. (1952).

Berg, M., a. **Levinson, S. A.,** Alkaline phosphatase activity of the kidney following experimental shock in dogs induced by clostridium perfringens toxin. A.M.A. Arch. of Path. **53,** Nr 2, 179. (1952).

Binet, L. et al., Étude du fonctionnement du vein hypertrophic par la surcharche alimentaire en crystalloides chez le rat. J. de Physiol. **43,** Nr 3, 365. (1951).

Boeminghaus, H., u. **Götzen, F. J.,** Partieller Niereninfarkt und Hochdruck als Folge der Unterbindung akzessorischer Gefäße. Med. Welt **1952,** Nr 20, 681.

Bohn, H., u. **Keller, N.,** Die Myhydrin-Farbreaktion des Blutes zur Erkennung des renalen Hochdrucks. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 15/16, 342.

Boulet, P. et al., Anuries supra-renales. Presse méd. **1952,** Nr 10, 200.

Colby, F. H., Carcinoma of the bladder: results of total cystectomy. Canad. med. Assoc. J. **66,** Nr 2, 144. (1952).

Mc Crea, L. E., a. **Furlong, J. U.,** Primary carcinoma of male urethra: case report. J. of Urol. **67,** Nr 2, 216. (1952).

Dandoy, Le Clerc, Cystinurie und Cystinnierenstein. Z. Urol. **1952,** Nr 2, 120.

Delory, G. E., a. **Hetherington, M.,** The determination of urinary acid phosphates. Canad. J. med. Sci. **30,** Nr 1, 1. (1952).

— The acid phosphatases of human urin. Canad. J. med. Sci. **30,** Nr 1, 4. (1952).

Ekeldorf, J. H. et al., Renal function studies in pediatrics. I. Renal hemodynamics in children with sickle cell anemia. Amer. J. dis. Childr. **83,** Nr 2, 185. (1952).

Eutinger, H., Harnröhreninduration nach Dauerkatheter. Z. Urol. **1952,** Nr 2, 107.

Fanconi, G., Von der nosologischen zur funktionellen Betrachtungsweise der Nephropathien. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 405.

Felber, E., Granuloma of the ureter. J. of Urol. **67,** Nr 2, 152. (1952). (Unspez. Granulationsgewebe. Entstehung unklar. Schm.)

Feroldi, J. et al., Constations anatomopathologiques des sujet d'une néphrose lipoïdique suivie pendant sept années. Presse méd. **1951,** Nr 40, 829.

Fischer, U., u. **Vogel, E.,** Unterscheiden sich die Gefäßreaktionen in der Niere von den Gefäßreaktionen anderer Gebiete. Pflügers Arch. **254,** Nr 5, 393. (1952).

Franboes, R., Konkrement in einer Ureterocele. Z. Urol. **1952,** Nr 2, 117.

Mc Grew, A. B., a. **Culp, O. S.,** Diverticulum of the ureter: Report of another authentic case. J. of Urol. **67,** Nr 3, 262. (1952).

Glaser, R. J., a. **Smith, D. E.,** Polycystic disease of the kidneys with renal insufficiency. Amer. J. med. **12,** Nr 3, 366. (1952).

Greenberger, A. J., a. **Greenberger, M. E.,** Urogenital tuberculosis: a review of 209 surgically treated cases. J. of Urol. **67,** Nr 2, 222. (1952).

Groh, H., Über die operative Behandlung der Harnröhrenstrikturen. Chirurg. **1952,** Nr 3, 119.

Hahn, G. A., Primary carcinoma of the female urethra. J. of Urol. **67,** Nr 3, 319. (1952).

Heintz, R., Peliosis rheumatica (M. Schönlein-Henoch) und diffuse Glomerulonephritis als allergisches Syndrom. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 15/16, 352.

Herlant, M., et **Timiras, P. E.,** Étude histologique et histochimique du lésions provoquées par les corticoides au niveau des vein du rat. Acta Anat. **14,** Nr 1/2, 65. (1952).

Héroux, O., et **Bonenfant, J. L.,** Action de l'acide ascortique sur les effets vasculaires cardiovenaux de l'acétate de déoxycorticostérone (DCA). Canad. J. med. Sci. **30,** Nr 1, 79. (1952).

Heymann, W., et al., The nephrotic syndrome in rats; with special reference to the progression of the glomerular lesion and to the use of nephrotoxic sera obtained from ducks. J. of Labor. a. clin. Med. **39,** Nr 2, 218. (1952).

Hieronymi, G. et al., Morphologische und elektrophoretische Untersuchungen bei der Masuginephritis an Ratten. Arch. Kreislaufforschg **18,** Nr 4, 34. (1952).

Hoffman, B. J. et al., Unilateral pyelonephritis, accompanied by hypertension, relieved by nephrectomy. J. of Urol. **67,** Nr 2, 132. (1952).

Isery, L. T., Studies of fluid, electrolyt and nitrogen balance in acute renal insufficiency. Arch. of int. Med. **89,** Nr 2, 188. (1952).

Kettler, H. L., Zur Pathogenese hydrophischer Zellveränderungen in Leber und Nieren. Virchows Arch. **321,** Nr 4, 295.

Kovács, J., u. **Gnoth, J.,** Die embryologischen und anatomischen Verhältnisse der primären und sekundären Harnleiter. Acta vet. **1,** Nr 4, 333. (1951).

Kropp, K., u. **Althoff, H.,** Serumeiweißveränderungen bei Nephrosen und ihre Bedeutung für Therapie und Pathogenese. Z. Kinderheilk. **70,** Nr 6, 588. (1952).

Kurtzke, J. F., Acute glomerulonephritis with special reference to etiology. Arch. of Pediatr. **69,** Nr 2, 70. (1952).

Lachnit, V., u. **Steinbreithner, W.,** Subakute bakterielle Endocarditis und Niere. Wien. Z. inn. Med. **1952,** Nr 2, 41.

Lange, Sicherheitsnadel in der Harnröhre. Z. Urol. **45,** Nr 3, 188. (1952).

Leriche, R., et **Sérane, J.,** Lithiase rénale avec calcification ganglionnaire généralisée, hypercalcémie et hypercalcinurie. Presse méd. **1952,** Nr 12, 255.

Letterer, E., Über Nephritis und Nephrose. Med. Welt **1952,** Nr 16, 511.

Lindén, K., Prognostic and therapeutic aspects of urogenital tuberculosis. Arch. chir. Scand. Suppl. **153.** (1950).

Ljunggren, E., Prognosis of renal tuberculosis treated by nephrectomy. J. of Urol. **67,** Nr 2, 129. (1952).

Loef, J. A., a. **Casella, Ph. A.,** Squamous cell carcinoma occuring in the stump of a chronically infected ureter many years after nephrectomy. J. of Urol. **67,** Nr 2, 159. (1952).

Lobek, W., Ein Fall von Ureter trifidus. Wien. med. Wschr. **1952,** Nr 12/13, 222.

Lowe, Ch. U. et al., Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation. Amer. J. dis. Childr. **83,** Nr 2, 164. (1952).

Mack, F. G., a. **Mador, M. L.,** Pyogenic (from cell) granuloma in a case of pyonephrosis. J. of Urol. **67,** Nr 3, 258. (1952).

Masson, G. M. C., et al., Renal and vascular lesions elicited by „renin" in rats with deoxycorticosterone hypertension. Arch. of Path. **53,** Nr 3, 217. (1952).

Milner, W. A., Intestinovesical fistula due to ingested dental plate. J. of Urol. **67,** Nr 3, 313. (1952).

Morley, H. V. et al., Intussuception of the urether associated with a benign polyp. J. of Urol. **63,** Nr 4, 266. (1952).

Morris, P. G., a. **Steenbock, H.,** Citrate lithiasis in the rat. Amer. J. Physiol. **167,** Nr 3, 698. (1951).

Mowry, R. W. et al., Histochemical demonstration of intravenously injected dextran in kidney and liver of the mouse. J. of Labor. a. clin. Med. **39,** Nr 2, 211. (1952).

Natusch, H., Ein Beitrag zur Kasuistik der Harnleitertumoren. Z. Urol. **45,** Nr 3, 163. (1952).

Norfleet, Ch. M., a. **Daniel, T. B.,** Die Hufeisenniere. North Carolina Med. J. **12,** H. 4, 147. (1951).

Oberling, Ch. et al., La structure des capillaires glomérulaires vue au microscope électronique. Presse méd. **1951,** Nr 45, 938.

Oliver, J. et al., The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemuric episode. J. of clin. Invest. **30,** Nr 12, Dez. 1951.

Orkin, L. A., Spontaneous or non-traumatique extravasation from the ureter. J. of Urol. **67,** Nr 3, 272.

Partenheimer, R. C., a. **Citron, D. S.,** Practical control of fluid and electrolyt balance in Carbon tetrachloride nephrosis. Arch. of int. Med. **89,** Nr 2, 216. (1952).

— et al., An unusual case of lowernephron nephrosis following exposure to carbon tetrachlorid. New England J. Med. **246,** Nr 9, 325. (1952).

Petkovicz, S., Primäre Karzinome des Ureters. Bruns' Beitr. **184,** Nr 1, 27. (1952).

Plichet, A., Les maladies du rein l'origine vasculaire chez le nourrisson et l'enfant. Presse méd. **1952,** Nr 8, 156.

Powers, J. H., a. **Matflerd, R. G.,** Giant vesical calculus and carcinoma of the bladder. J. of Urol. **67,** Nr 2, 184. (1952).

Randerath, E., u. **Bohle, A.,** Niere und Hochdruck. Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 17, 517.

Richter, W. H., Neurohistologische Befunde des sympathischen Ganglion insuffizienter Nieren. Z. Kinderheilk. **71,** Nr 1, 129. (1952).

Rosoff, Ch. B., a. **Walter, C. W.,** The controlled laboratory production of hemoglobinuric nephrosis. Ann. of Surg. **135,** Nr 3, 324. (1952).

Ruland, L., Über funktionelle Störungen der menschlichen Harnblase und Beobachtungen an ihrem vegetativen Nerven- und Ganglienapparat. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **271,** Nr 5, 413. (1952).
Sage, E. C., a. **Janssen, E. A.,** Exstrophy of the bladder. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 196. (1952).
Sarre, H., Albuminurie. Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 16, Sp. 771.
— u. **Mahr, H.,** Über die Prognose der akuten diffusen Glomerulonephritis. Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 17, 522.
Seelemann, Kl., u. **Linnekogel, G.,** Über den Hochdruck im Kindesalter bei einseitiger Nierenerkrankung. Z. Kinderheilk. **70,** Nr 6, 568. (1952).
Sexton, E. E., Fibroma of the bladder. J. of Urol. **67,** Nr 3, 309. (1952).
Seusing, J., Die Pyelo-Ureteritis cystica. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 11, 275.
Share, L., Effect of increased ureteral pressure on renal function. Amer. J. Physiol. **168,** Nr 1, 97. (1952).
Siboulet, A., Infections urogenitales a ultra-germes. Presse méd. **1951,** Nr 31, 630.
Solymoss, B., a. **Molnar, J.,** Shunting in the human kidney. Lancet **262,** 11, Vol. I, Nr 6707, 565. (1952).
Schilling, E., Metrische Untersuchungen an den Nieren von Wild und Haustieren. Z. Anat. **116,** Nr 1, 67. (1951).
Schubert, R. u. a., Entfernung im Tubulusepithel gespeicherter Stoffe durch intraperitoneale Infusionen von niedermolekularem Kollidon. Z. klin. Med. **149,** Nr 1, 1. (1952).
Schulze, W., Die Bedeutung der Körperruhe als Teilursache der Harnsteinbildung. (Beitrag zur Frage der Disposition.) Z. Urol. **45,** Nr 3, 167. (1952).
Taubert, M., Zur Urämiebehandlung durch Austauschtransfusion mit geschlossenem System. Therapie d. Gegenwart **1952,** Nr 3, 87.
Teschan, P. E., a. **Mc Donald, M. E.,** The artificial kidney. U.S. Armed forces med. J. **3,** Nr 3, 391. (1952).
Trabucco, A., a. **Marquez, F.,** Structure of the glomerular tuft. J. of Urol. **67,** Nr 3, 235. (1952).
Treshaut, R., Chemical causes of occupational cancers. Aromatic amines acting on the bladder. A.M.A. Arch. of Ind. Hyg. **5,** Nr 3, 264. (1952).
Underwood †, A. L., Studies on renal excretion of Beryllium. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **79,** Nr 1, 97. (1952).
Vorlaender, K. O., Über den Nachweis komplementbindender Auto-Antikörper bei Nieren und Lebererkrankungen. Z. ges. exper. Med. **118,** Nr 4, 352. (1952).
Weidner, O., Zur Klinik der Harnleitererkrankungen. Z. Urol. **1952,** Nr 2, 68. (Harnleiterkrebs, Papillome, Ureterdivertikel. Schm.)
Wilhelm, K., Die Hydrocele renis, ein Krankheitsbild oder ein Syndrom? Chirurg **1952,** Nr 3, 111.
Zollinger, H. H. u. a., Der Antigen-Antikörpermechanismus der Masugi-Nephritis unter Cortison. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. **8,** Nr 1/2, 162. (1952).

Männliche Geschlechtsorgane.

Bayle, H., et **Gounygon, C.,** Sterilité masculine. Spermatogenèse et spermatophage. Presse méd. **1951,** Nr 5, 87.
Bresgen, C., Zur Pathologie des Stammhirns. Die Ergebnisse der Implantationsbehandlung bei einem Fall von traumatisch bedingter Heterosexualität. Z. klin. Med. **149,** Nr 1, 80. (1952). (Untersuchung der implantierten Hoden an mehrfach in größeren Zeitabständen exzidierten Stücken. Schm.)
Christeson, W. W., a. **Nettleship, A.,** Interstitial cell growth of the testis: Evidence for origin of this cell from seminiferous epithelial cells. J. of Urol. **67,** Nr 3, 350. (1952).
Conti-Padoue, G., L'érection du penis humain et ses bases morphologico-vasculaires. Acta Anat. **14,** Nr 3, 217. (1952).
Croxatto, O., y **Chiriboga, J.,** Estudio de la atrofia del epitelio germinativo en los tuberculosos polmonares crónicos. Ann. de patol. y clínica de la tuberculosis **12,** 114. (1950).
Decourt, J., Les hypogonadismes masculins. Presse méd. **1951,** Nr 66, 1951.
Dundon, Ch., Rupture of the testicle. Lancet **262,** 18, Vol. I, Nr 6714, 903. (1952).
Guy et **Castelain, C.,** Cytodiagnostic immédiat des séminomes des testicule. Presse méd. **1951,** Nr 20, 408.
Harlin, H. C., Carcinoma of the penis. J. of Urol. **67,** Nr 3, 326. (1952).
James, Th., Aplasia of the male prepuce with evidence of hereditary transmission. J. of Anat. **85,** Nr 4, 370. (1951).
Lee, W. R., a. **Nettleship, A.,** A granuloma of the testis of unknown etiology. J. of Urol. **67,** Nr 3, 342. (1952).



Narins, L., a. **Oppenheimer, E. D.,** Calcification of the vas deferens associated with Paget's disease of bone. J. of Urol. **67,** Nr 2, 218. (1952).

Otto, H., Über die Adnextuberkulose des Mannes und ihre heutige Behandlung unter Berücksichtigung der Antibiotica und Bakteriostatica. Z. ges. inn. Med. **1952,** Nr 5, 203.

Rothauwe, E., Beitrag zum klinisch bösartigen Fibroepitheliom des Penis. Bruns' Beitr. **184,** Nr 1, 41. (1952).

Rusche, C., Twelve cases of testicular tumors occuring during infancy and childhood. J. of Pediatr. **40,** Nr 2, 192. (1952).

Sherwin, B., a. **Bergman, H.,** Primary malignant neoplasms of the spermatic cord and epididymis: Two cases reports. J. of Urol. **67,** Nr 2, 208. (1952).

Viala, P. J. et al., Les frottis prostatiques. Leur intérêt technique. Les premiers résultats. Presse méd. **1951,** Nr 21, 420.

Weibliche Geschlechtsorgane.

Ambre, C., Séminome de l'ovaire développé en cours de grossesse; intervention à terme: décès. Gynéc. et Obstétr. **3,** Suppl., Nr 4, 656. (1951).

Antoine, T., Zur Gruppeneinteilung und Nomenklatur des Collumkarzinoms. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 12/13, 215.

Augustin, E., Die Bedeutung des histologischen Glykogennachweises im Endometrium für die Beurteilung des cyclischen Geschehens im Ovar. Arch. Gynäk. **181,** 341. (1952).

Bail, W., Tubentuberkulose mit Blutung in die Bauchhöhle. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952,** Nr 3, 264.

Bauer, J., Der chemische und kristalline Nachweis von C 17 Ketosteroiden und Kortikokoiden bei virilisierendem Eierstocktumor. Zugleich ein Beitrag zur Differentialdiagnose: Arhenoblastom oder Hypernephroid. Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 19, Sp. 785.

Block, E., Quantitative morphological investigations of the follicular system in women. Acta Anat. **14,** Nr 1/2, 108. (1952).

Boehann, H. W., Zur Klinik und Pathologie des primären Tubenkarzinoms. Z. Geburtsh. **136,** Nr 1, 58. (1952).

Bommer, W., Der Nachweis von Trichomonas vaginalis einschließlich toter und degenerierter Formen mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskops. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952,** Nr 3, 234.

Bret, J. et al., Sur le diagnostic précoce du cancer du col utérin. (Forme pavimentense. Aspect clinique et histologique. Frottis vaginaux.) Presse méd. **1951,** Nr 28, 565.

Brindeau, A. et al., La môle hydatiforme. (Bull. féd. soc. gyn. etc. 15. Congr. Algier-Tunis 5./10. 5. 1952.) Gynec. et Obstétr. **4,** Nr 1, 3. (1952).

Burger, H., u. **Leonhardt, K.,** Über die Beeinflussung der Leukocytenphagocytose durch die weiblichen Sexualhormone in vitro. Zugleich ein Beitrag über den Angriffspunkt der weiblichen Sexualhormone im Stoffwechsel. Arch. Gynäk. **181,** Nr 3, 300. (1952).

Busch, W. E., La frequencia de la tuberculosis genital en la mujer. Ann. de patol. y clínica de la tuberculosis. **12,** 131. (1950).

Caderas de Kerleau, J., L'innervation vasomotoric de l'uterus et ses troubles. Gynéc. et Obstétr. **3,** Nr 4, 540. (1951).

Caniveuc, R., et **Mayer, G.,** Placenta et équilibre hormonal gravidique chez la rate. Activité des stéroides sexuels sur la glande mammaire et de vagin de la rate gravide castrée. C. r. Soc. Biol. Paris **145,** Nr 21/22, 1692. (1952).

Canon, R. et al., L'anoxie foetale. (Bull. féd. soc. gynéc. et d'obstétr. etc. Algier-Tunis 5./10. 5. 1952.) Gynéc. et Obstétr. **4,** Nr 1, 146. (1952).

Carpenter, R. J., a. **Jameson, W. J.,** Uterus bicornis unicollis with rudimentary horn. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 206. (1952).

Ceelen, W., Die pathologisch-anatomischen Grundlagen des Mammakarzinoms besonders im Hinblick auf die Strahlenbehandlung. Strahlenther. **87,** Nr 1, 7. (1952).

Chosson, J., et **Zwirn, H.,** A propos des diagnostic du cancer du corps au moyen du biopsis-endo-utérines par aspiration. Gynéc. et Obstétr. Suppl. **3,** Nr 4, 665. (1951).

Clayton, St. G., Pathogenesis of tuberculosis of the female genital organs. Brit. J. Tubercul. **46,** Nr 2, 103. (1952).

Deis, H., Die Früherfassung des Uteruskarzinoms nach Papanicolaou in Klinik und Praxis. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 11, 418.

Delarue, J., et **Orcel, L.,** Possibilités avantages et inconvénients des diagnostic cytologie des cancers. Presse méd. **60,** Nr 25, 536. (1952).

Dibbelt, L., Die klinische Anwendung neuerer peroral wirksamer Oestrogene. Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 11, 334.



Dold, H., u. **Thiessen, P.,** Beitrag zur biologischen Funktion der Vernix caseosa. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952,** Nr 4, 368.

Drumel, G., Observations de quelques cycles artificids sur femme ovariectomisée. Gynéc. e Obstétr. Suppl. **3,** Nr 4, 598. (1951).

Earn, A. A., a. **Nicholson, D.,** The placental circulation, maternal and fetal. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 1. (1952).

Elert, R., Die Bedeutung der Nebennierenrindenfunktion für die Entstehung der Schwangerschaftstoxikosen. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 16, 289.

Fadyen, E. U., An analysis of one hundred cases of post menopausal bleeding. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 178. (1952).

Farkas, K., a. **Fekete, S.,** The significance of the vascular supply in the pathogenesis of irregular uterine bleeding. Acta med. Hungar. **2,** Nr 2, 269. (1951).

— — The importance of blood supply to the bloodvessels in the starting and stopping of menstruation. Acta med. Hungar. **2,** Nr 1, 181. (1951).

Feichtinger, H., Über interstitielle Tubargravidität. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 15, 585.

Fegerl, H., Massive Blutung aus einem Corpus luteum. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 10, 390.

Fels, E., Die Unterbindung des Ovarienstiels als Ursache anatomischer und funktioneller Genitalstörungen. Arch. Gynäk. **181,** Nr 3, 380. (1952).

Fenton, A. N., a. **Burke, L.,** Sarcoma of the uterus. A record of 26 cases. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 158. (1952).

Férin, J., Les critères endométrieux de l'insuffisance progestinique relative chez la femme ovariectomisée. 1. Comm. Gynéc. et Obstétr. Suppl. **3,** Nr 4, 553. (1951).

Finke, L., Untersuchungen zur Frage der pränatalen Geschlechtsvorhersage durch eine Kutanreaktion nach Injektion von Testosteron-propionat. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 12, 449.

Foraker, A. G., Analysis of hyperchromatism in the histologic diagnosis of carcinoma of the cervix uteri. With special reference to intraepithelial and invasion squamous cell carcinoma and squamous metaplasia. Arch. of Path. **52,** Nr 2, 250. (1952).

Forgeau, G., et **Gautin, R.,** Arrhénoblastome virilisant de l'ovaire. Gynéc. et Obstétr. Suppl. **3,** Nr 4, 689. (1951).

Fraenkel, L., Zur Histophysiologie des Corpus luteum. Arch. Gynäk. **181,** Nr 2, 217. (1952).

Frangenheim, H., Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der malignen Adenome des Uterus. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 11, 410.

Fromm, G., Über Blutungsursachen bei alten Frauen. (Ver. Pathol. Groß-Hamburgs 11. 1. 1952.) Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 438. (1952).

Fuhrmann, K. u. a., Die Einwirkung der Verfütterung laktierender Rindermamma auf die Genitalorgane und Nebenniere der weißen Maus. Arch. Gynäk. **181,** Nr 4, 139. (1952).

Funck-Brentano, P. et al., L'épithelioma parimenteux intra-épithélial du col utérin. Bull. féd. soc. gyn. etc. 15. Congr. Algier-Tunis 5./10. 5. 1952.) Gynéc. et Obstétr. **4,** Nr 1, 80. (1952).

Gandar, R., et **Clerck de, P.,** Eondométriose du septum recto-vaginale. Gynéc. et Obstétr. Suppl. **3,** Nr 4, 697. (1951).

Grant, R. N., a. **Pierce, V. K.,** Adenocarcinoma occuring in one cervix of a uterus di delphys associated with solitary kidney. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 212. (1952).

Grasset, J. et al., Les incoagulabilités sanguines en obstétrique. Presse méd. **68,** 1415. (1951).

Graves, G. Y., a. **Harris, H. S.,** Carcinoma of the male breast with acillary metastasis following stilbostrol therapy. Ann. of Surg. **135,** Nr 3, 411. (1952).

Greenblatt, R. B., a. **Barfield, Wm. E.,** Hormonal control of functional uterine bleeding. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 152. (1952).

Green, S. H. et al., The proportion of ovarian follicles indifferent stages of development in rats and monkeys. J. of Anat. **85,** Nr 4, 325. (1951).

— a. **Zuckerman, S.,** Quantitative aspects of the growth of the human ovum and follicle. J. of Anat. **85,** Nr 4, 373. (1951).

Grünberger, V., Die Prognosestellung der Radiumwirkung auf das Collumcarcinom aus den cytologischen Veränderungen nach Glücksmann. Arch. Gynäk. **181,** Nr 2, 190. (1952).

Hajek, O., Ist die Diagnose der Corpus luteum-Persistenz möglich. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 10, 387.

Hall, O., Accessory corpora lutea in the wild Norway rat. Texas report on biol. a. med. **10,** Nr 1, 32. (1952).

Hamilton, W. J., a. **Harrisson, R. J.,** Cychical changes in the uterine mucosa and vagina, of the goat. J. of Anat. **85,** Nr 4, 316. (1951).

Haum, A., Puerperale Wundintoxikation ohne Wundinfektion. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 9, 355.

Hartenauer, H., Ovarialhämatom und unstillbare Metrorhagien bei aplastischer Anämie. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952,** Nr 2, 181.

Hendelman, M., a. Philpot, N. W., A clinical report of the toxemias of pregnancy. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 72. (1952).

Heyrowsky, K., Ruptur einer Hämatometra bei gleichzeitigem Tubarabort. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 10, 383.

Hörmann, G., Über Reaktionshyperplasien ektopischer Früchte. Frankf. Z. Path. **63,** Nr 1, 12. (1952).

Hohlweg, W. u. a., Zur Frage der Heilungsmöglichkeit des malignen Chorionepithelioms. Arch. Gynäk. **181,** Nr 2, 139. (1952).

Hollstein, K., Permeabilitätsänderungen der Endometriumgefäße während Zyklus als Ursache der Menstruationsblutung. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 14, 532.

Hollenberg, H. G., Bleeding from the nipple. Arch. of Surg. **64,** Nr 2, 159. (1952).

Hopf, E.-J., Über das Verhalten von Leukozyten und Mastzellen an Haut-Nabelschnurgrenze und Nabelschnur des Neugeborenen. Frankf. Z. Path. **63,** Nr 1, 1. (1952).

Horn, R., Ein Beitrag zur Frage des Pseudohermaphroditismus. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 10, 394.

Hußlein, H., Die Bedeutung des Cervixschleims für die Fertilität. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 11, 194.

Jaubert, J. L. et al., Le test de la spermiogénèse de la grenouille mâle. Gynéc. et Obstétr. Suppl. **3,** Nr 4, 620. (1951).

Javert, C. T., a. Reiw, Cl., The origin and significance of macroscopie intervillous coagulation haematomas (red infarcts) of the human placenta. Surg. etc. **94,** Nr 3, 257. (1952).

Keller, R., Aspect des dépistage du cancer du col de l'uterus. Gynéc. et Obstétr. **51,** Nr 1, 52. (1952).

Kistner, R. W. et al., Simultaneously occuring placenta previa and placenta accreta. Surg. etc. **94,** Nr 2, 141. (1952).

Kladetzky-Haubrich, A. L., Beobachtungen über den venösen Ablauf aus der Plazenta an Hand von Befunden an einer in sito fixierten Plazenta aus dem 5. Monat. Acta Anat. **14,** Nr 1/2, 168. (1952).

Klees, E., Zur Klinik und Histologie des Carcinoma gelatinosum der Cervix uteri. Z. Geburtsh. **136,** Nr 1, 30. ((1952).

Knaus, H., Der Rhythmus des menstruellen Zyklus. Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 445.

Koppen, K., Alters- und krankheitsbedingte Veränderungen am Ovar der Frau. Arch. Gynäk. **181,** Nr 3, 290. (1952).

Kraatz, Melanozytoblastom der Vulva. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 12, 476.

Kreibisch, H., Über das kolposkopische Bild a) des primären Portiosarkoms, b) des luetischen Primäraffektes der Portio. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 11, 438.

Labes, H., Über eine spontan in das Sigma perforierte Tubargravidität mit rektalem Abort. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 10, 385.

Laffargue, P., et **Luscau, L.,** Les hyperplasies fonctionelles adénomatoïdes des cellules du stroma ovarien. Presse méd. **1951,** Nr 20, 402.

Lagache, M. E., Un cas de chorio-épithéliome dépisté par les réactions biologiques. Gynéc. et Obstétr. **3,** Nr 4, 641. (1951).

Langendörfer, G., Scheidenmyome und Scheidenzysten. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 15/16, 363.

Latour, J. P. A., Cervix ring biopsy technique. Surg. etc. **94,** Nr 3, 270. (1952).

Lehmann, W., u. **Schallock, G.,** Beitrag zur Frage des sogenannten Mesonephroms des Ovars (Schiller). Arch. f. Gynäk. **181,** Nr 2, 222. (1952).

Linsey, D. et al., Cancer in female soldiers. Mil. Surg. **110,** Nr 2, 126. (1952).

Lombard, H. L. et al., Use of the vaginal smear as a screening test. New England J. of Med. **246,** Nr 14, 523. (1952).

Majewski, A., Über den Nachweis von Malignitätsunterschieden bei atypischem Epithel und Mikrokarzinom am Collum uteri. Arch. Geschw.forschg **4,** Nr 1, 1. (1952).

Mayer, G., et **Ganiolue, R.,** Placenta et équiliere hormonal gravidique chez la rate. Activité du placenta en l'absence d'ovaries. Réaction de la glande mammaire et du vagin. C. r. Soc. Biol. Paris **145,** Nr 21/22, 1688. (1952).

Mayer, M., Une étude de l'expansion pulmonaire à la naissance par radiographies en sériès (170 cas). (Bull. féd. soc. de gynéc. et d'obstétr. Algier, Tunis 5./10. 5. 1952.) Gynéc. et Obstétr. **4,** Nr 1, 279. (1952).

Meyer-Laack, H., Männliche Mammakarzinome und ihre Beziehungen zur Gynäkomestie. Strahlenther. **87,** Nr 1, 67. (1952).

Moricard, R., Diagnostic différential des états dystrophiques et des épithéliomas parimentum cervicaux. Étude du glycogène. Incertitude des frottés. Gynéc. et Obstétr. **51,** Nr 1, 1. (1952).

Mühlbock, O., Neuere experimentelle Untersuchungen über die Genese der Ovarialtumoren. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952,** Nr 4, 289.

— Über die ursächlichen Faktoren bei der Entwicklung des Mammacarcinoms der Maus. Klin. Wschr. **1952,** Nr 11/12, 241.

Müller, W. G., Ist die Bezeichnung „Deziduale Reaktion" gerechtfertigt. Z. Geburtsh. **136,** Nr 1, 23. (1952).

Muller, M. et al., Renseignements fournis par les frottis vaginaux du cours de la grossesse. Gynéc. et Obstétr. **3,** Nr 4, 622. (1951).

Napp, J. H., a. **Plotz, J.,** Der Wert des Vaginalabstrichs. Diagnose und Behandlung der funktionellen Amenorrhoe und der cystisch-glandulären Hyperplasie des Endometriums. Med. Klin. **1952,** Nr 4, 104.

Navratil, E., Zytologische Früherfassung des Kollumkarzinoms. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 15, 271.

Netter, A. et al., La valeur des frottis vaginaux dans la détection du cancer utérin. Presse méd. **1951,** Nr 1, 2.

Netzer, J., Über intraperitoneale Koitusverletzungen. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 14, 551.

Nevinny-Stickel, J., Zyklusbild bei der Endometriumtuberkulose. (Ver. Path. Groß-Hamburgs 11. 1. 1952.) Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 438. (1952).

Nordmeyer, K., Die Regulierung der Laktation. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 10, 369.

Olivier, Cl., et **Blondeau, Ph.,** L'endométriose de la vulve. Presse méd. **1951,** Nr 8, 143.

Perrault, M. et al., Sur le chorioépithélioma et son traitement. Presse méd. **1951,** Nr 65, 1348.

Philipp, E., Der Zustand des inneren Genitale bei der Scheidenaplasie — ein hormonal bedingtes Krankheitsbild. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952,** Nr 2, 97.

Pierrot, Primäres Tubenkarzinom. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 12, 473.

Pratt, J. H. et al., Ruptured endometrial cysts as a cause of acute abdominal symptoms (endometrial pelviperitonitis). Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 90. (1952).

Ravina, A., A propos du séminome de l'ovaire. Presse méd. **1951,** Nr 10, 189.

Reagan, J. W., A cytologic study of incipient carcinoma. Amer. J. clin. Path. **22,** Nr 3, 231. (1952).

Ribadeau-Dumas, L. et al., Anatomie pathologique de l'anoxie du nouveau-né. (Bull. féd. soc. gynéc. et d'Obstétr. Algier, Tunis 5./10. 5. 1952.) Gynéc. et Obstétr. **4,** Nr 1, 243. (1952).

Roland, M., A simple test for the determination of ovulation, estrogen activity, and early pregnancy using the cervical mucus secretion. A preliminary report. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 81. (1952).

Sarazon, E. L., a. **Prior, J. T.,** Paget's disease of the male breast. Ann. of Surg. **135,** Nr 2, 252. (1952).

Sauerteig, E., Zur Kenntnis der Mammafibrose beim Mann. Z. ges. inn. Med. **1952,** Nr 5, 233.

Scaletter, H. E. et al., Congenital entero-umbilical fistula due to a patent vitelline duct. J. of Pediatr. **40,** Nr 3, 310. (1952).

Seelich, F., a. **Ehrlich-Gomolka, H.,** Über die „saure" und „alkalische" Phosphatase in Plazenta und Fruchtwasser. Enzymologia **15,** Nr 2, 96. (1951).

Simon, J., Calcifications placentaire. Étude clinique, histologique et radiologique. Genéc. et Obstétr. Suppl. **3,** Nr 4, 607. (1951).

Solal, R., et **Hemans, M.,** Cancer préinvasif du col de l'uterus décelé par les frottis cerviaux et l'hystérographie. Presse méd. **1952,** Nr 32, 689.

Sommers, S. C., a. **Teloh, H. A.,** Ovarian stromal hyperplasia in breast cancer. A.M.A. Arch. of Path. **53,** Nr 2, 160. (1952).

Swoboda-Asperger, Pubertas praecox. Österr. Z. Kinderheilk. **7,** Nr 1/2, 198. (1952). (Jetzt 1jähr. Mädchen; Beginn mit dem 5. Jahr. Schm.)

Schmauß, A. K., Anzeichen und Aussichten der Behandlung des inoperablen Mammakarzinoms mit Follikelhormonen und synthetischen oestrogenen Stoffen. Z. ärztl. Fortbildg **20,** Nr 7/8, 176. (1952).

Schmitz, H. E., a. **Smith, Ch. J.,** Primary treatment of cervical carcinoma with „Krebiozen". J. amer. med. Assoc. **148,** Nr 10, 843. (1952).

Schoenvogel, O. F., a. **Higginbotham, W. H.,** Stillbroth and monatal deaths. A three-year survey. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 41. (1952).

Schramm, G., Diagnose und Therapie der verschleppten Tubargravidität. Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 19, Sp. 963.

Schüller, E., Beziehungen des histologischen Tumortyps zur Dauerheilung durch Operation und seine Bedeutung für Prognose und Therapie dieser Erkrankung. Arch. Gynäk. **181,** Nr 3, 360. (1952).

Schulze, E. E., Kälteschäden bei Neugeborenen. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 12, 462.
Staemmler, M., Fetale Infektionen. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952.** Nr 4, 301.
Thiele, W., Beobachtungen bei Einwirkung von Ultraschallwellen auf das Hypophysen-Zwischenhirnsystem schwangerer Versuchstiere. Arch. Gynäk. **181,** Nr 2, 210. (1952).
Torrey, W. E., Vasa previa. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 146. (1952).
Ufer, J., Hyperfollikulinie. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 14, 535.
Ungerleider, J. L., Uterus unicornis unicollis associated with renal agenesis and malformation of the long pelvis. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 260. (1952).
Varangot, J. et al., Utilisation des frottis dans le diagnostic du cancer du corps utérin. Gynéc. et Obstétr. Suppl. **3,** Nr 4, 532. (1951).
Villani, G., e **Zanella, E.,** Il tessuto elastico nei tumori e in altre forme patologiche della mamella. Arch. de Vecchi **17,** Nr 2, 537. (1951).
Pokaer, R., Recherches histophysiologiques sur l'endomètre du rat en particulier sur la conditionnement hormonal des propriétés atherocytaire. Arch. de Biol. **63,** Nr 1, 3. (1952).
Washburn, W., A study of the modification in rats eggs observed in vitro and following tubal retention. Arch. de Biol. **62,** Nr 4, 439. (1951).
Watterwille de, H. et al., Le diagnostic précoce du cancer du col et son traitement au stade non invasif. (Bull. féd. soc. gyn. etc. 15. Congr. Algier, Tunis 5./10. 5. 1952.) Gynéc. et Obstétr. **4,** Nr 1, 41. (1952).
Zaidman, H., La trichomoniare génitale chez la femme. Presse méd. **1951,** Nr 66, 1368.

Zentrales und peripheres Nervensystem.

Baader, M. B. et al., Myoclonus of muscles of the eye, face and throat. Arch. of Neur. **67,** Nr 1, 44. (1952).
Baharona-Fernandes, H. J., Hirnanatomie und -physiologie. Psychische Funktionsänderungen nach der präfrontalen Leukotomie. Nervenarzt **1952,** Nr 3, 101.
Bamatter, F., et **Habegger, H.,** La toxoplasmose en neurologie humaine. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 372.
Bauer, K. Fr., Das Reliefbild der Zellen und Gewebe nach Anwendung der Metallbeschattung. Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 16, Sp. 799.
Beck, K., Das Syndrom des Verschlusses der vorderen Spinalarterie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 3, 164. (1951).
Becker, H., Strömt der spinale Liquor von kaudal nach kranial. Nervenarzt **1952.** Nr 4, 146.
Bergmann, W., u. **Jakob, K.,** Über Neurosekretion im Zwischenhirn der Vögel. Z. Zellforschg **36,** 556. (1952).
Bergquist, H., Formation of neuromeres in Homo. Acta Soc. Med. Upsal. Upsala Läkaref. Förhandl. **57,** Nr 1—2, 23. (1952).
Bertrand, L., et **Salvaing, J.,** Les plexus choroides de la tuberculose méningée. Presse méd. **1952,** Nr 12, 230.
Bieling, R., Seteriose — eine Nervenkrankheit; auch des Menschen? Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 11, 344.
Bickmayer, W., Über einen Fall von allergischer Meningitis. Wien. med. Wschr. **1952,** Nr 17/18, 328.
Blackman, J. H., Teleangiectasie veineuse cranieme sagittale. Gynéc. et Obstétr. Suppl. **3,** Nr 4, 578. (1951).
Bocca, E., Notes on the innervation of the cochlea. Arch. of Otolaryngol. **55,** Nr 2, 188. (1952).
Bölönyi, F., The blood supply of the ganglion system of the brain stem in the light of phylogenesis. Acta Morphol. **1,** Nr 4, 444. (1951).
Bonin v., G., Notes on cortical evolution. A.M.A. Arch. of Neurol. **67,** Nr 2, 135. (1952).
Boyette, D. P., a. **Rights, F. L.,** Heretofore undescribed aerobic spore forming bacillus in child with meningitis. J. amer. med. Assoc. **1952,** Nr 14, 1223.
Brandenburg, Fehldiagnose-Poliomyelitisverdacht. (Berl. Pathol. Ver. 15. 1. 1952.) Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 435. (1952). (Gliomatöser Tumor im Bereich des mittleren und unteren Dorsalmarks. Schm.)
Chavang, J. A. et al., A propos des méningéomes intraventriculaires. La forme pseudohypophysaire. Presse méd. **1952,** Nr 8, 89.
Cooper, J. E. et al., Tumors of the medulla oblongata. A.M.A. Arch. of Neurol. **67,** Nr 3, 269. (1952).
Costello, Altern des Kardiavasculärsystems. Z. Altersforschg **5,** Nr 4, 410. (1951).
Cramer, F., a. **Kimsey, W.,** The cerebellar hemangio-blastomas. Review of fifty-three cases with special reference to cerebellar cysts and the association of polycythemia. A.M.A. Arch. of Neurol. **67,** Nr 2, 237. (1952).

Dietrich, H., Klinisch-röntgenologischer Fall von cystischer Ausstülpung des Dachs des dritten Ventrikels, Balkenmangel, Porencephalie, Hydrocephalie und Riesenstirnfontanellen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 5, 407. (1952).

Einarson, L., On the internal structure of the motor cells of the anterior horns and its changes in poliomyelitis. Acta orthop. Scand. **19,** Nr 1, 27. (1949).

— Notes on the histochemical aspect of the changes of the spinal motor cells in anoxia, Vitamin E deficiency and poliomyelitis. Acta Orthop. Scand. **19,** Nr 1, 55. (1949).

Falk, W., Über Spätfolgen am Zentralnervensystem nach sogenanntem „Kernikterus". Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 9, 149.

Fischgold, H. et al., Altérations unilatérales de la clinoide antérieure dans les néoformations du carrefour spheno-orbitaire. Presse méd. **1951,** Nr 20, 400.

Fromenti, B. d., Chorée progressive avec démence consécutive au typhus murin. Presse méd. **1951,** Nr 5, 91.

Gard, S., Studies on the Virus of encephalomyelitis enzootica suis (Teschen disease). Excretion of Virus after oral infection. Arch. Virusforschg **4,** Nr 3, 247. (1951).

Gnist, G., Sinus pericranii et son intérêt embryologic. Acta Neurochir. **2,** Nr 2, 181. (1952).

Gloor, P. et al., Lombosciatiques par anomalies vasculaires épidural. Contribution à l'étude de la pathologie du plexus veineux intrarachidien. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 20, 537.

Glückert, H., u. **Benoit, W.,** Zur Klinik und Pathologie der Sulfonamidschädigungen am peripheren Nervensystem. Nervenarzt **1952,** Nr 1, 17.

Goldbloom, A. A. et al., Primary enterococcic (streptococcus faecalis) meningitis. J. amer. med. Assoc. **246,** Nr 12, 1026. (1952).

Groß, D., u. **Nonnenbruch, W.,** Die vasale Ordnung im vegetativen Nervensystem als Grundlage für die Neuraltherapie. Med. Klin. **1952,** Nr 16, 517.

Guillaume, J., et **Pecker, J.,** Une forme particulière d'épanchement traumatiques intra-cranion l'hématom basilaire. Presse méd. **1951,** Nr 18, 345.

— et al., La radionécrose cérébral expérimentale provoquée par radiotherapie de contact. Presse méd. **1952,** Nr 12, 242.

Hall, J. E., Intrapartum cerebral hemorrhage. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 192. (1952).

Hallervorden, J., Die multiple Sklerose als Viruskrankheit. (Ein Vergleich mit den Viruskrankheiten der Pflanze.) Nervenarzt **1952,** Nr 1, 1.

— Die multiple Sklerose des Menschen und die Viruskrankheiten der Pflanzen. (Oberhess. Ges. Natur- u. Heilk. 5. 12. 1951.) Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 16, 861.

Heppner, F., Großhirnastrocytom und Enthirnungsstarre bei einem Kleinkind. Österr. Z. Kinderheilk. **6,** Nr 4, 420. (1951).

Hertrich, P., Veränderungen an den inneren und äußeren Liquorräumen im Encephogramm bei Folgezuständen gedeckter Hirnverletzungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 4, 253. (1951).

Hild, W., u. **Zetler, G.,** Vergleichende Untersuchungen über das Vorkommen der Hypophysenvorderlappenhormone im Zwischenhirn einiger Säugetiere. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 3, 205. (1951).

Hinrichs, R., Zur Frage der Häufigkeitszunahme der mongoloiden Idiotie seit 1930. Arch. Kinderheilk. **144,** Nr 1, 52. (1952).

Hippins, H., Zur postikterischen Encephalopathie der Neugeborenen. Nervenarzt **1952,** Nr 3, 110.

Hoff, H., u. **Weingarten, K.,** Über spinale Tumoren im Kindesalter. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 12/13, 220.

Hörstadius, Sv., The neural crest. Oxford University press. 1950

Hoffmann, H., Fate of interrupted nerve-fibres regenerating into partially denervated muscles. Australian J. exper. Biol. a. med. Sci. **29,** Nr 3, 211. (1951).

Hüten, U., u. **Kuhlendahl, H.,** Geschwulstbildung nach Verletzung durch elektrischen Strom. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 5, 421. (1952).

Jacob, Strangulationsschäden am Gehirn. (Ver. path. Anat. Groß-Hamburgs 11. 1. 1952.) Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 437. (1952).

Janbon, M. et al., La mort par souffrance végétative dans la tuberculose méningée. Presse méd. **1951,** Nr 35, 720.

Jötten, J., Der Einfluß der hydrierten Unterkornalkaloide auf die Hirngewebsdurchblutung der Katze. Med. Welt **1952,** Nr 20, 691.

Jmhof, H. H., Über das Vorkommen von hämophilen Blutungen am und im Zentralnervensystem. Z. menschl. Vererbungs- u. Konstit.lehre **30,** Nr 4, 466. (1951).

Källén, B., Notes on the proliferation processes in the neuromeres in vertebrale embryos. Acta Soc. Med. Upsala. Upsala Läk.för. Förh. **57,** Nr 1/2, 111. (1952).

Kausche, G. A., u. **Bender, A.,** Zur Kenntnis des Poliomyelitisvirus (Langsingstamm Armstrong). Arch. f. Virusforschg **4,** Nr 3, 217. (1951).
Keller, W., Die Ätiologie und Epidemiologie der sog. abakteriellen Encephalomeningitiden. Mschr. Kinderheilk. **100,** Nr 4, 164. (1952).
King, A. B., a. **Gould, D. M.,** Symmetrical calcification in the cerebellum. A report of two cases. Amer. J. Roentgenol. **67,** Nr 4, 562. (1952).
Kloss, K., Hirntumoren höherer Altersstufen. Acta Neurochir. **2,** Nr 2, 217. (1952).
Köhn, Kurze medizinisch historische Betrachtung zum Thema Toxoplasmose. (Berl. Path. Ver.) Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 435. (1952).
Korting, G. W., Über den Einfluß von Hyaluronidase auf die Blut-Liquorschranke. Med. Welt **1952,** Nr 19, 649.
Krayenbühl, H., Die Operationsindikation bei Stirnhirngeschwülsten. Zbl. Neurochir. **1951,** Nr 4/5, 277.
Krause, G., u. **Zülch, K. J.,** Über die Häufigkeit der Hirntumorarten in den verschiedenen Regionen. Zbl. Neurochir. **1951,** Nr 4/5, 222.
Krücke, W., Pathologische Anatomie der Vaccinevirus-Encephalitis. Mschr. Kinderheilk. **100,** Nr 4, 183. (1952).
Krüger, P., Der Angriffsort für das Poliomyelitis-Virus. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 4, 327. (1951).
Kuhlendahl, H., Über den Begriff und das Wesen der sog. Commotio cerebri. Mschr. Unfallheilk. **1952,** Nr 4, 106.
Lang, H., u. **Schautz, R.,** Funktionelle und morphologische Veränderungen an den sympathischen Lumbalganglien bei Durchblutungsstörungen. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **271,** Nr 5, 464. (1952).
Lendle-Peters, Hirnschädigung durch Phosphorverbrennung. Med. Welt **1952,** Nr 14, 460.
Lill H., Über metaplastische Hirntumoren. Klinische Erfahrungen an einem Material von 70 Fällen. Wien. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 277.
Losli, F. J., Intrinsic hemangiomas of the peripheral nerves. A report of two cases and a review of the literature. Arch. of Path. **53,** Nr 3, 226. (1952).
Love, J. E., Dumpbell (hourglas) neurofibromas affecting the spinal cord. Surg. Gynec. a. Obstetr. **94,** Nr 2, 160. (1952).
Lundh, G., Diffus meningioma. A general review and a report of a case. Acta path. scand. (Kobenh.) **30,** Nr 2, 116. (1952).
Magoun, H. W., An ascending reticular activating system in the brain stem. A.M.A. Arch. of Neurol. **67,** Nr 2, 145. (1952).
Mannelidis, F. G., Pathologisch-anatomische Begleitbefunde bei endogenen Psychosen. Vergleichende Untersuchungen bei Geisteskranken und Geistesgesunden mit besonderer Berücksichtigung von Tuberkulose, Carcinom und Arteriosklerose. Z. menschl. Vererbungs- u. Konstit.lehre **30,** Nr 5, 572. (1952).
Manzini, C., e **Serra, P.,** I gliomi multipli dell encefalo. Acta neurochir. **2,** Nr 2, 249. (1952).
Marney, J., et **Lacroix, A.,** Maladie de Recklinghausen et grossesse; césarienne pour neurofibromatose vaginale. Gynéc. et obstétr. **3,** Nr 4, 645. (1951).
Mayer, M., Zur Ätiologie der Feerschen Krankheit. Arch. Kinderheilk. **144,** Nr 1, 58. (1952).
Mayrhofer, O., Zur Frage des postoperativen Hirnödems. Wien. med. Wschr. **1952,** Nr 12/13, 224.
Melendro, J. C., Kyste colloide des ventricules latéraux. Presse méd. **1952,** Nr 28, 580.
Mertens, H. G., Über präsenile hirnatrophische Prozesse. Z. Altersforschg **6,** Nr 1, 50. (1952).
— Über die Entstehung von arteriellem Hochdruck bei Thallium-Vergiftung. (Ein Beitrag zur nervalen Hypertoniegenese.) Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 5, 442. (1952).
Meyringh, H., Einwirkung äußerer Faktoren zur Entstehung familiärer Myelose bei der perniziösen Anämie. Mschr. Unfallheilk. **1952,** Nr 3, 89.
Mollaret, P. et al., Sur l'existence possible dans la poly myélitide antérieure aiguë d'un processus cordonal demyelinisant et sur son eventuelle signification. Presse méd. **1951,** Nr 67, 1381.
Moritsch, P., u. **Rejdl, W.,** Lumbale Grenzstrang-Dauerausschaltung durch ölige Anästhesielösung mit histologischen Befunden. Z. Orthop. **81,** Nr 4, 628. (1951).
Morsier de G., et **Chesny, Y.,** Sclérose multiple chez deux frères peintres sur bâliments. Considérations sur la rôle étiologique possible des plomb. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 16, 443.
Mosberg, W. H., a. **Smith, G. W.,** Calcified solid subdural hematoma. Review of literature and report of an unusual case. J. of Nerv. a. mental disease **115,** Nr 2, 163. (1952).
Nicol, J. A. C., Autonomic nervous system in lover chordates. Biological reviews **27,** Nr 1, 1 (1952).
Novotny, O., Operative Heilung einer Meningocele mit Liquorfistel nach Radikaloperation des Ohres. H.N.O. **3,** Nr 3, 67. (1952).

Olitsky, P. K., a. **Tal, Ch.,** Acute disseminated encephalomyelitis produced in mice by brain proteolipide (Folch-Lees). Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **79,** Nr 1, 50. (1952).

Oliver, L. C., A pituitary tuberculome. Lancet **262,** Nr 14, Vol. I, Nr 6710, 698. (1952).

Ostertag, Ch., a. **Hirschmann, J.,** Klinische Bedeutung der Wachstumsphasen bestimmter basaler Gewächse. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **187,** Nr 5, 404. (1952).

Pasquié, M., Spina bifida et hydrocephalie. (A syndroma d'Arnold Chiari.) Presse méd. **1951.** Nr 3, 50.

Peters, G., Beitrag zur Pathologie und Klinik der Meningeome. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 2, 83. (1951).

Petit-Dutaillis, D. et al., Hydromes intra-cranicus chroniques (a propos de deux cas vérifiés chirurgicalement). Presse méd. **1951,** Nr 35, 708.

Pette, H., Viruskrankheiten des Nervensystems. (Berl. med. Ges. 23. 1. 1952.) Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 18, 597.

— Die abakteriellen Meningoencephalomyelitiden. Mschr. Kinderheilk. **100,** Nr 4, 155. (1952).

— Die Klinik der Viruskrankheiten des Nervensystems. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 6, 459. (1952).

Döring, G., Pathologische Anatomie des Nervensystems bei Viruskrankheiten. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 6, 482. (1952).

Bieling, R., Die Biologie der Viruskrankheiten. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 6, 516. (1952).

Petzetakis, M., Méningo-encéphalite expérimentale du lapin après injection intracérébrale de produits lancémiques après filtration. Présence de corpuscules intracellulaires dans le cerveau. Presse méd. **1951,** Nr 20, 388.

Quandt, J., Beitrag zu den primären Retikuloendotheliosen des Gehirns und zu ihren Beziehungen zum Hypothalamus. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 2, 102. (1951).

Repke, K., TB I bei Meningitis tuberculosa. Z. klin. Med. **149,** Nr 1, 19. (1952).

Rigdon, R. H., Pathologic lesions in the nervous system of the duck fed a ration deficient in Vitamin A. Arch. of Path. **53,** Nr 3, 239. (1952).

Seitelberger, F., Zur Histopathologie der gegenwärtigen Formen der humanen Enzephalitis. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 18, 322.

Skreb, N., Étude des rapports topographiques de la choide céphalique et de la plaque préchordale chez les amphibien. Arch. de Biol. **63,** Nr 1, 85. (1952).

Smith, J. Ch., Primary cerebral thrombophlebitis. J. amer. med. Assoc. **148,** Nr 8, 613. (1952).

Spiegl, E., u. **Stangier, M.,** Asymmetrische und symmetrische Form des Status Bonnavie-Ullrich. Med. Welt **1952,** Nr 19, 659.

Scheid, W., u. **Peters, G.,** Über die tödlich verlaufenen Diphtherielähmungen unter besonderer Berücksichtigung der anatomischen Befunde. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 5, 355. (1952).

Schmidt, G., Zur pathogenetischen Stellung der Hirnstamm-Spongioblastome. Frankf. Z. Path. **63,** Nr 1, 40. (1952).

Schmitz, W. P., Die Stellung der Uretralsklerose in der Begutachtung. Med. Klin. **1952,** Nr 12, 376.

Schockaert, R., et **Janssens, J.,** Hydrocéphalies congénitales répétées. Gynéc. et obstétr. Suppl. **3,** Nr 4, 560. (1951).

Schürmann, Hinweise für die Artdiagnose der Stirnhirngeschwülste aus der Vorgeschichte. Zbl. Neurochir. **1951,** Nr 4/5, 285; s. auch Zülch, S. 286.

Staten-Wynne, C. et al., Alcaligenes faecalis meningitis and bacteriemia concurrent with bacillary dysentery. Report of a case with necropsy. Amer. J. clin. Path. **22,** Nr 3, 267. (1952).

Sturm, A., Gutachterliche Beurteilung von Zwischenhirnstörungen. Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 20, 655.

Talairach, J. et al., Études stéreotaxiques des structures encephaliques profundes chez l'homme. Technique. Intérèt physiopathologique profondes et therapeutique. Presse méd. **1952,** Nr 28, 605.

Teng, P., a. **Meleneey, F. L.,** Experimental and clinical observations on intraventricular and intracerebral injection of Bacitracin. Surg. **31,** Nr 2, 233. (1952).

Thiébaut, F. et al., Hydrome sous-dural. Presse méd. **1952,** Nr 28, 611.

Thoenes, F., Über Neuroradiculomyelitis im Kindesalter. Z. ges. inn. Med. **1952,** Nr 4, 154.

Thompson, A., a. **Kletziellia, J.,** Pneumonial meningitis. Review of the literature and report of a case with bacteriemia and pneumonia, with recovery. Arch. of int. Med. **89,** Nr 3, 405. (1952).

Tola, J. S., The histological and biological characteristics of the primary neoplasms of the cerebellum and the fourth ventricle. With some aspects of their clinical picture, diagnosis and treatment (on the basis of 71 verified cases). Acta chir. scand. Suppl. **164,** (1951). Helsinski 1951.



Viro, E. del, a. **Lapi, L.**, Le modificazioni citochimiche dell'encefalo nell'electroshock et negli shocks insulinico e cardiazolico. Arch. de Vecchi **17**, Nr 2, 585. (1951).

Wachs, Aktuelle Probleme der Sympathicuschirurgie mit einem Beitrag zur Frage der postoperativen Regeneration des Sympathicus. Dtsch. Gesdh.wesen **1952**, Nr 2, 77.

Wallgren, A., Die sogenannten abakteriellen Encephalomyelitiden. Mschr. Kinderheilk. **100**, Nr 4, 154. (1952).

Wanko, Th., Histologische Untersuchungen bei experimenteller Entmarkungsencephalitis. Wien. klin. Wschr. **1952**, Nr 16, 288.

Watt, J. P., a. **Tribby, W. W.**, Granulomatous Encephalomyelitis in Infancy. A.M.A. Arch. of Path. **53**, Nr 2, 103. (1952).

Wilcok, H. H., Zur Biorheuse des Nervensystems. Z. Altersforschg **5**, Nr 4, 410. (1951).

Wilke, G., u. **Kircher, H.**, Über ultraviolett-mikroskopische Untersuchungen zur Frage der Feinstruktur und chemischen Zusammensetzung der Gliafaser. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167**, Nr 6, 529. (1952).

— — Über röntgenographische Untersuchungen zur Frage der Gliafaserbildung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167**, Nr 5, 391. (1952).

— u. **Gensel, H.**, Zur Pathogenese der Hirnschwellung. Zugleich ein Beitrag zur Frage der katalysierenden Wirkung des Hirngewebes auf Polymerisationsvorgänge. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **187**, Nr 5, 424. (1952).

Willi, H., u. **Lüthy, F.**, Schluckapnoe. Schweiz. med. Wschr. **1952**, Nr 15, 397.

Witten H. Pneumoencephalogramm und traumatische Hirnleistungsschwäche nach leichten gedeckten traumatischen Hirnschädigungen. Nervenarzt **1952**, Nr 3, 89.

Wybel, R. E., Mycosis of cervical spinal cord following intrathecal Penicillin therapy: Report of a case simulating cord tumor. A.M.A. Arch. of Path. **53**, Nr 2, 167. (1952).

Zeman, W., Die Meningoencephalitis Besnier-Boeck-Schaumann. Nervenarzt **1952**, Nr 2, 43.

Zweimüller, E., Das Krankheitsbild von Sturge-Weber. Österr. Z. Kinderheilk. **7**, Nr 1/2, 35. (1952).

Knochen. Gelenke. Sehnenscheiden. Schleimbeutel.

Aderhold, K., Späte typhöse Wirbelsäulenerkrankungen und ihre Differentialdiagnose. Bruns' Beitr. **184**, Nr 1, 91. (1952).

Alvic, J., Tuberculosis of the greater trochanter. Acta orthopaed. scand. **19**, Nr 2, 247. (1949).

Axhausen, W., Die Knochenregeneration — ein zweiphasisches Geschehen. Zbl. Chir. **1952**, Nr 11, 435.

Balthasar, A., Der Olecranonbruch und die patells orbiti unter Berücksichtigung der Entwicklungsgeschichte des Olecranon. Bruns' Beitr. **184**, Nr 1, 63. (1952).

Bauer, O., Totale Aplasie der Lendenwirbelsäule bei einem Neugeborenen. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952**, Nr 3, 250.

Becker, G., Arthrocele der Bursa praepatellaris. Z. Orthop. **81**, Nr 3, 431. (1951).

Belart, W., Zur Klinik und Pathogenese der Periarthritis coxae (gluteale Form). Dtsch. med. Wschr. **1952**, Nr 19, 617.

Beskin, Ch. A., a. **Atwood, W. G.**, Peripheral bone metastasis from carcinoma of the rectum. Surg. **31**, Nr 2, 273. (1952). Review of the literature and report of an unusual case.

Bick, E. M., a. **Copel, J. W.**, The senescent human vertebra. J. Bone Surg. **34 A**, Nr 1, 110. (1952).

Borguis, G., Symmetrische Fußwurzelsynostose. Z. Orthop. **81**, Nr 4, 620. (1951).

Borsay, J. et al., Experimentelle Beiträge zur Frage der Tendolipolyse. Z. Orthop. **81**, Nr 4, 545. (1951).

— Experimentelle Untersuchungen über den Pathomechanismus der spontanen Sehnenruptur. Z. Orthop. **81**, Nr 4, 552. (1951).

Bowne, G. H. et al., The effect of various drugs on the histology of Formalin-Arthritis. Z. Rheumaforschg **11**, Nr 1/2, 17. (1952).

Breitenfelder, H., Patella bipurtite dolorosa. Z. Orthop. **81**, Nr 3, 434. (1951).

Bucher, O., Untersuchungen über die Regenerationsvorgänge an experimentell gesetzten Knochenbrüchen in der Kultur in vitro. Acta anat. **14**, Nr 1/2, 98. (1952).

Bush, L. G., a. **Merrell, O. E.**, Infantile cortical hypertosis. Report of a case responding to treatment with corticotropin. J. of Pediatr. **40**, Nr 3, 330. (1952).

Caraven, J., Une observation de „pieds de verre" (trois fractures metatersiennes, spontanées, successives, les deux premières symétriques). Rev. de chir. orthopéd. **38**, Nr 1, 74. (1952).

Carr, Ch. R., a. **Howard, J. W.**, Chondromal asia of the patella. U.S. armed forces med. J. **3**, Nr 2, 185. (1952).

Chantraine, H., Über eine wenig beachtete Knorpelgeschwulst. Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 13, 401.

Cyriak, J., Zervikale Bandscheibenschäden. Med. Welt **1952,** Nr 15, 485.

Dahs, W., Zur Entstehung der habituellen Schulterluxation. Z. Orthop. **81,** Nr 1, 58. (1951).

Decoppet, R. W., Lésions cervico-céphaliques du femur dans les maladie des caissons. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 16, 460.

— Metaplasie conjonctive avec contracture de Dupuytren. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 16. 460.

Demark van, R. E., Osteochondritis dissecans with spontaneous healing. J. Bone Surg. **34 A,** Nr 1, 143. (1952).

Detzel, H., Beitrag zur Ätiologie der Achillessehnenruptur. Arch. orthop. Chir. **44,** Nr 3, 306. (1950).

McDonald, E. R., a. **Hunt, T. E.,** Sacroiliac joints. Observations on the gross and histological changes in the various age groups. Canad. med. assoc. J. **66,** Nr 2, 157. (1952).

Ducroquet, R. et al., Traitment chirurgical des localisations fémorales de 6 cas de syndrome d'Albright. Presse méd. **1952,** Nr 28, 602.

Ekholm, R., a. **Ingelmark, B. E.,** Functional thickness variations of human articular cartilage. Acta Soc. Med. Upsal. Upsala Läk. Förh. **57,** Nr 1—2, 39. (1952).

Exner, G., Beitrag zur Pathogenese der Osteochondritis dissecans. Z. Orthop. **81,** Nr 3, 386. (1951).

Fassbender, H. G., Rheumatismus, allergisch-hyperergische Entzündung und Nebenniere. Virchows Arch. **321,** Nr 3, 275. (1952).

— Rheumatismus, allergisch-hyperergische Entzündung und Nebennierenrindenhormone. Bull. Schweiz. med. Wiss. **8,** Nr 1/2, 169. (1952).

Fèvre, M., Tumeurs malignes des os chez l'infant. Presse méd. **1952,** Nr 22, 477.

Follmer, B., Wirbelfrakturen bei Tetanuserkrankung. Zbl. Chir. **1952,** Nr 10, 411.

Fontaine, R. et al., Étude sur l'incoagulabilité des épanchement sanguins intra-extra-pleureux et intra-articulaires. Presse méd. **1951,** Nr 46, 973.

Francon, F. et al., Les lésions osseuses de la symphyse pubienne (et des parties voisines) dans la spondyl arthrite ankylosante. (Synonyme. Spondylose rizomélique.) Presse méd. **1952,** Nr 20, 436.

Friberg, H., a. **Hirsch, C.,** Anatomical and clinical studies on lumbar disc degeneration. Acta orthop. scand. **19,** Nr 2, 221. (1949).

Friedlander, H. et al., Experimental arthritis in albino rats produced by a strain of Corynebacterium. J. of inf. Dis. **88,** Nr 3, 290. (1951).

— et al., Experimental arthritis in albino rats and mice produced by alpha typ streptococci. J. of inf. Dis. **88,** Nr 3, 289. (1951).

Frontali, G., Syndrome ostéosclérotique et surdosage des vitamines A et D. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 430.

Gardemin, Zur röntgenologischen Pathologie der degenerativen und rheumatischen Hüftgelenkerkrankungen. (Verh. dtsch. orthop. Ges. 1951.) Beih. z. Z. f. Orthop. **81,** 280. (1952).

Gautier, P., et **Guinand-Doniol, P.,** Un syndrome: La maladie de Lobstein, associée à la thrombasthénic familiale of héréditaire de Glanzmann. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 407.

Gelbke, H., Tierexperimentelle Studie zur Ätiologie der als Schlatter-Osgoodsche Erkrankung bezeichneten Ossificationsstörung der Tibiaapophyse. Arch. orthop. Chir. **44,** Nr 3, 320. (1950).

Gerlach, G., u. **Kreissel, H.,** Ein Beitrag zur Spondylosis localisata der Halswirbelsäule. Zbl. Neurochir. **1951,** Nr 4/5, 251.

Godard, H., L'ostéogenèse de croissance epiphysaire et les muco polysaccharides de l'os. Presse méd. **1952,** Nr 20, 414.

Golden, A., Lesions of ischium and pubis in pregnancy resembling osteitis. J. of Urol. **76,** Nr 3, 370. (1952).

Good, M. G., Le problème du rheumatisme et son contrôle par les méthodes modernes. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 18, 499.

Graumann, W., Topogenese der Bindegewebsknochen. Untersuchungen an Schädelknochen menschlicher Embryonen. Z. Anat. **116,** Nr 1, 14. (1951).

Grebe, H., Chondrodysplasie — Chondromalazie. Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 403. (1952).

Guilleminet, M., et **Lacour, R.,** La pseudarthrose intentionelle du cubitus dans les troubles de la prosapination. Rev. de chir. orthopéd. etc. **38,** Nr 1, 3. (1952).

— — Sur la nature du Spondylolisthosis. Presse méd. **1951,** Nr 6, 101.

Hadley, L. A., Accessory sacro-iliac articulations. J. Bone Surg. **34 A,** Nr 1, 149. (1952).



Hage, W., Beitrag zur Klinik und Pathologie der Synovialome der Gelenke. Zbl. Chir. **1952,** Nr 9, 376.

Hagelstam, L., Retroposition of lumbar vertebrae. Acta chir. scand. Suppl. **143** (1949).

Hallenbrock, Arthrolyse und Arthroplastik. (Verh. Dtsch. orthop. Ges. 1951.) Beih. z. Z. Orthop. **81,** 29. (1952).

Hasche, E., Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata und Osteodystrophia carcinomatosa. Dtsch. Gesdh.wesen **1952,** Nr 3, 90.

Hauck, Dynamische und statische Irritation des Knochens, Umbauzone, aseptische Nekrosen und Osteochondritis dissecans. Zbl. Chir. **1952,** Nr 13, 551.

Heinlein, H., u. Rathscheck, R., Hyaluronidase und Rheumatismus. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 17, 385.

Hendrix, R. C., Rachitic changes in vertebral bodies. A.M.A. Arch. of Path. **53,** Nr 2, 174. (1952).

Hermemann, H. H., Eine Beobachtung von Impftuberkulose. (Tendovaginitis tuberculosa traumatica.) Samml. selt. klin. Fälle, Nr 1, 61. Thieme, Leipzig 1950.

Herndorn, Ch. H., a. Heyman, Cl. H., Legg-Perthes disease. J. Bone Surg. **34 A,** Nr 1, p. 25. (1952).

Hientzsch, E., Über die Bildung eines Schleimbeutels an regelwidriger Stelle. Dtsch. Gesdh. wesen **1952,** Nr 3, 97.

Hillman, J. W., a. Johnson, J. T. H., Arthrogryposis multiplex congenita in twins. J. Bone Surg. **34 A,** Nr 1, 211. (1952).

Hövels, O., Die Bedeutung der Parathyreoidea für die Pathogenese rachitischer Krankheitsbilder. Dtsch. med. Wschr. **1951,** Nr 16, 507.

Horeyseck, L., Ein weiterer ätiologischer Beitrag zur fixierten Lendenlordose. Z. Orthop. **81,** Nr 1, 66. (1951).

Idelberg, K. H., Kasuistische Beiträge zur Frage der Entstehung osteochondropathischer Gelenkveränderungen. Arch. orthop. Chir. **44,** Nr 3, 247. (1950).

Idelberger, K., Knochenveränderungen bei Leukämien. Z. Orthop. **81,** Nr 1, 134. (1951).

Imhäuser, G., Die physiologische intrapelvine Vorragung des Hüftpfannenbodens. (Ein Beitrag zur Entwicklung des Hüftgelenks.) Z. Orthop. **81,** Nr 1, 161. (1951).

Jensenius, H., Fracture of the astralagus. Acta orthopaed. scand. **19,** Nr 1, 194. (1949).

Jentschura, G., Die Rückgratverkrümmungen bei Neurofibromatosis Recklinghausen. Z. Orthop. **81,** Nr 1, 143. (1951).

Jud, H., Die traumatische Talusnekrose. Z. Orthop. **81,** Nr 3, 441. (1951).

Junghanns, Pathologisch-anatomische Grundlagen für die Röntgendiagnostik der Wirbelsäulenleiden. Die Therapiewoche **1951/52,** Nr 8/9, 272.

Karcher, H., Seltene Lokalisationen der Osteochondritis dissecans unter besonderer Berücksichtigung ihrer Genese. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **271,** Nr 5, 449. (1952).

Kirchmair, H., u. Monesi, B., Die Entstehung des rachitischen Rosenkranzes. Österr. Z. Kinderheilk. **7,** Nr 1/2, 67. (1952).

Klapp, B., u. Gebhard, W., Symmetrische Synostosenbildungen an Hand und Fuß. Z. Orthop. **81,** Nr 4, 637. (1951).

Kniest, W., Zur Abgrenzung der Dysostosis enchondralis bei der Chondrodystrophie. Z. Kinderheilk. **70,** Nr 6, 633. (1952).

Kohlmeyer, H., Über Epicondylitis humeri. Wien. med. Wschr. **1952,** Nr 12/13, 220.

Koss, L. G., a. Ginsburg, V., The value of bone marrow studies in neuroblastoma. Arch. of Ped. **69,** Nr 1, 24. (1952).

Koszla, M. M., Über einen Fall von Dysostosis cleido-cranialis. Pedr. Polska **26** H. 1, 66. (1951).

Kugelmann, J., Über symmetrische Spontanfrakturen unbekannter Genese beim Säugling. Annales paediatr. **178,** Nr 3, 177. (1952).

Lacapère, J. et al., Études histologiques et chemiques sur la disque intervertébral. Presse méd. **1951,** Nr 67, 1400.

Lacroix, P., L'os et les mecanismes de la formation. Étude morphologique. J. de Physiol. **43,** Nr 3, 385. (1951); dazu **Pallemaygne, M. J., et Loubatières, A.,** p. 425 et 517.

Langmaack, B., Die postmortale Beeinflussung des Wassergehaltes beim Kniegelenkknorpel. Ein experimenteller Beitrag zum Problem der Arthrosis deformans. Langenbecks Arch. u. Z. Dtsch. Chir. **271,** Nr 5, 496. (1952).

Langenskiöld, A., u. Edgren, W., The growth mechanism of the epiphyseal cartilage in the light of experimental observations. Acta orthop. scand. **19,** Nr 1, 19. (1949).

Lavine, L. E., a. Koven, M. T., Engelman's disease (progressive diaphyseal dysplasia). J. of Pediatr. **40,** Nr 2, 235. (1952).

Levaditi, J. C. et al., Tentatives de transmission de la dystrophie osseusse de Paget au singe (Ynocephalus babonici). C. r. Soc. Biol. Paris **145**, Nr 19 20, 1485. (1951).

Lewin, M. L., Facial deformity in acrocephaly and its surgical correction. A.M.A. Arch. of Ophthalm. **47,** Nr 3, 321. (1952).

Lindblom, K., Experimental ruptures of intervertebral discs in rats-tails. A preliminary report. J. Bone Surg. **34 A,** Nr 1, 123. (1952).

Lontie, P., et **Buisseret, F.,** Sur la pathogenénic du syndrome de Milkman. Presse méd. **1951,** Nr 18, 348.

Lossen, A., Fremdkörperentzündungen nach Implantation von Hüftkopfprothesen nach Polyurethan. Zbl. Chir. **1952,** Nr 15, 631.

Lüttgens, P. K., Das Marfan-Symptom bei der Rachitis. Z. Kinderheilk. **70,** Nr 6, 541. (1952).

Magilligan, D. J., a. **Bulligan, P. J.,** Milkman's pseudofracture. J. Bone Surg. **34 A,**, Nr 1, 170. (1952).

Marneffe de, R., A propos de la vascularisation des os longs. Rev. de chir. orthop. **38,** Nr 1, 64. (1952).

Massart, R., Du rôle des articulations sacro-iliaques dans la constitution des déviations vertébrales. Presse méd. **1952,** Nr 17, 351.

Mau, C., Klumpfußbildung durch epiphysäre Wachstumsschädigung nach Radiumspickung eines Hämangioms. Z. Orthop. **81,** Nr 1, 34. (1951).

Mazet, R., a. **Cozen, L.,** The diagnostic value of vertebral body needle biopsy. Ann. of Surg. **135,** Nr 2, 245. (1952).

Mertens, H. G., a. **Bader, H.,** Über Wirbelbrüche bei Schockbehandlung. Z. Orthop. **81,** Nr 1. 80. (1951).

Michel, L., Un cas d'absence congénitale complète du fémur avec adaption tibio-cotyloïlienne progressive. Presse méd. **1952,** Nr 12, 256.

Müller, U., Spontanheilung der Osteochondrosis dissecans. Z. Orthop. **81,** Nr 3, 377. (1951).

Overton, L. M., a. **Grossman, J. W.,** Anatomical variations in the articulation between the second and third cervical vertebrae. J. Bone Surg. **34 A,** Nr 1, 155. (1952).

Palma, de, A. F., Loss of scapulohumeral motion (frozen shoulder). Ann. of Surg. **135,** Nr 2, 193. (1952).

Passavars, R., Hallux varus. Kasuistischer Beitrag zu einer seltsamen Zahndeformität. Arch. orthop. Chir. **44,** Nr 3, 333. (1950).

Pease, Ch. N., Local stimulation of growth of long bones. J. Bone Surg. **34 A,** Nr 1, 163. (1952).

Petersen, J., Persistierende Apophysen am Beckenkamm. Mschr. Unfallheilk. **1952,** Nr 4, 109.

Pfister, R., Herdförmige Aufhellungen der Schädelknochen bei Frühsyphilis. Arch. f. Dermat. **193,** Nr 2, 143. (1951).

Pizon, P., Osteoporese zosti viemie de la main. Presse méd. **1951,** Nr 27, 544.

Pliess, G., Das eosinophile Granulom. Virchows Arch. **321,** Nr 4, 355. (1952).

Politzer, G., Die Knochenveränderungen unter der Aleppobeule. Wien. med. Wschr. **1952,** Nr 17 18, 344.

Poglayen, C., u. **Klein, R.,** Über intraspongiöse Diskushernien. Z. Orthop. **81,** Nr 4, 561. (1951).

O'Rahilly, R., a. **Twohig, M. J.,** Foramina parietalia permagna. Amer. J. Roentgenol. **67,** Nr 4. 551. (1952).

Randlov-Madson, A. A., Experimental investigations into the aetiology of Calve-Perthes' disease. Acta orthopaed. scand. **19,** Nr 1. 6. (1949).

Ravitch, M. M., Unusual sternal deformity with cardiac symptoms. Operative correction. J. of thorac. Surg. **23,** Nr 2, 138. (1952).

Rettig, H., u. **Neuendorff, R. A.,** Über pathologisch-anatomische Veränderungen an Hüftgelenkkapseln bei der Arthrosis deformans. Z. Orthop. **81,** Nr 4, 567. (1951).

Rogers, J. D., a. **Bickel, W. H.,** An unusual form of osteo-arthropathy present bilaterally in the knees of two brothers. J. Bone Surg. **34 A,** Nr 1, 135. (1952).

Rouiller, Ch. et al., La structure lamellaire de l'ostéone. Acta Anat. **14,** Nr 1 2. 9. (1952).

Sarasin, Ph., Deux cas d'anomalies de la région occipito-cervicale. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 19, 519.

Serre, H., et **Mironze, J.,** L'ostéose pagetique des gouteux et des diabétiques. Presse méd. **1952,** Nr 28, 595.

Sonnenschein, A., Zur Torsion des Unterschenkels als Ursache einer seltenen Deformität. Z. Orth. **81,** Nr 4. 593. (1951).

Swoboda, W., Beitrag zur Dysostosis multiplex (Pfaundler-Hurler). Oesterr. Z. Kinderheilk. **6,** Nr 4, 337. (1951).

Schlorhaufer, W., Osteodysplasia fibrosa deformans juvenilis der rechten Schädelhälfte. Pract. oto-rhino-laryngol. **14,** Nr 1, 47. (1942).

Schmid, M. A., Das Os tibiale externum als Anlaß zu wiederholten Fehlbegutachtungen. Mschr. Unfallheilk. **1952,** Nr 3, 83.

Schmidt, H., Die immunbiologische Bedeutung der Streptokokken für den Rheumatismus. Z. Rheumaforschg **11,** Nr 1/2, 1. (1952).

Schoen, R., Beitrag zur Pathogenese rheumatischer Syndrome. Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 17, 558.

Schönbauer, H. R., Beiderseitiger, nicht gleichzeitiger Riß der Achillessehne. Zbl. Chir. **1952,** Nr 11, 446.

Schönbauer, L., Einige bemerkenswerte Fälle von Bandscheibenvorfall. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **171,** 297. (1952).

Scholz, Ch., Über das polyarthritische Vorstadium der Gelbsucht. Z. ges. inn. Med. **1952,** Nr 4, 167.

Schuhknecht, K. Th., Mechanistische und lokalistische oder Ganzheitsbetrachtung in der Orthopädie? Z. Orthop. **81,** Nr 4, 613. (1951).

Stein, H., Bemerkungen zum Krankheitsbild der Periarthrosen, zugleich ein Beitrag zur Segmentpathologie. Arch. orthop. Chir. **44,** Nr 3, 257. (1950).

Stemmermann, W., Familiäre Ostitis deformans Paget in Kombination mit anderen körperlichen und geistigen Anomalien. Z. menschl. Vererbgs- u. Konstit.lehre **30,** Nr 5, 609. (1952).

Stöffel, H., Periostose bei Perlmutterkrankheit. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 11, 200.

Storck, H., Gelenkrheumatismus und Infektion. Hippokrates **1951,** Nr 18, 489.

Teichmann, W., u. **Placke, J.,** Eine Beobachtung zum Akromikrie-Problem. Samml. selt. klin. Fälle. **III,** S. 23. Thieme, Leipzig 1951.

Töndury, G., Neuere Ergebnisse zur Entwicklungsmechanik der Wirbelsäule. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 14, 361.

Trojan, E., Ein Beitrag zu einer seltenen offenen divergierenden Carpo-Metacarpal- und Intercarpalverrenkung der rechten Hand. Mschr. Unfallheilk. **1952,** Nr 3, 65.

Vulpian de, P. et al., L'ostéopétrose épiphysaire calcanéemie bilaterale existe-t-elle? Presse méd. **1951,** Nr 28, 581.

— et al., A propos de la dysplasia fibreuse. (Maladie de Jaffé-Lichtenstein.) Presse méd. **1951,** Nr 67, 1404.

Weingärtner, L., Bandscheibenvorfall mit Verkalkungen bei einem Kinde. Mschr. Kinderheilk. **100,** Nr 2, 63. (1952).

Weinert, P., Ein Beitrag zur Frage der Pseudoepiphysen. Anat. Anz. **99,** Nr 1/2, 1. (1952).

Winkler, L., Ursachen der Gewebsreaktion bei der Osteosynthese mit Metallen. Zbl. Chir. **1952,** Nr 16, 665.

Muskeln.

Backmann, C. H., Beitrag zum Krankheitsbild der Dermatomyositis. Mschr. Kinderheilk. **100,** Nr 3, 79. (1952).

Beckmann, R., u. **Menne, F.,** Ist die Dermatomyositis eine Vitaminmangelkrankheit? Betrachtungen über pathogenetische Beziehungen zur Dystrophia musculorum progressiva Erb. Mschr. Kinderheilk. **100,** Nr 2, 54. (1952).

Betz, K., Spinale Muskelatrophien nach Encephalitis epidemica. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167,** Nr 4, 303. (1951).

Bredemann, W., Über paroxysmale Lähmung bei dystrophischer Myotonie. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 9, 202.

Hasselmann, C. M. u. a., Experimentelle und klinische Beobachtungen von Muskelnekrosen nach Bal und Sulfactin (Homburg) sowie Beziehungen zum Sauerelli-Shwartzman-Phänomen. Arch. f. Dermat. **192,** Nr 6, 583. (1951).

Ingelmark, B. E., a. **Frantzell, A.,** Muscle changes in connection with rheumatoid arthritis and osteo-arthritis. Acta Soc. Med. Upsala. Upsala Läkf. Förh. **57,** Nr 1/2, 83. (1952).

Küchmeister, H. u. a., Der 24-Stunden-Rhythmus des Muskelinnendrucks und seine Beziehungen zum Wasserhaushalt. Z. exper. Med. **118,** Nr. 4, 296 (1952).

Lépine, P. et al., Biopsies musculaires avec examen histologique et isolement du virus Coxsackie chez l'homme atteint de myalgie epidemique. (Maladie de Bornholm.) Bull. acad. nat. Med. Paris **1952,** Nr 3/4, 66.

Spreng, R., Spontane Bauchdeckenhämatome. Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 15, Sp. 746.

Struckmann, R., Über das sogenannte „spontane Bauchdeckenhämatom". Med. Klin. **1952,** Nr 13, 398.



Haut.

Andit, J. F., Quelques considérations sur l'hypertrichose féminine. Presse méd. **1952,** Nr 26, 553.

Argüelles-Casels, Les ulcères de jambe dans l'anémie à haematosis falciformes. Presse méd. **1951,** Nr 45, 956.

Backmann, C. H., Beitrag zum Krankheitsbild der Dermatomyositis. Mschr. Kinderheilk. **100,** Nr 3, 73. (1952).

Bolgert, M. et al., Sarcome fibroplastique dévellopé sur radiodermite ancienne. Annal. de Dermat. **1951,** Nr 11/12, 476.

Bouse, G., Weichstrahl-Röntgenbefunde bei Necrobiosis lipoidica („diabetitorum"). Arch. f. Dermat. **192,** Nr 6, 509. (1951).

Brunsting, H. A., Hydradenitis and other variants of acne. A.M.A. Arch. of Dermat. **65,** Nr 3, 303. (1952).

Catten, R., et **Fruhmusan, P.,** Une forme rare de cirrhose hépatique d'origin splénique, le purpura splénopathique cirrhogène. Presse méd. **1951,** Nr 22, 441.

Cornbleet, Th., Pregnancy and apocrine gland diseases: hidradenitis, Fox-Fordyce disease. Arch. of Dermat. **65,** Nr 1, 12. (1952).

Le Coulant, P., et **Sourreil, P.,** Deux nouveaux cas de diphthérie cutanée racciniforme on raricelliforme. Ann. de Dermat. **79,** Nr 1, 48. (1952).

Daguet, G., Aspects actuels de la triade urétrite — conjonctivite — arthrite. Ann. de Dermat. **79,** Nr 2, 149. (1952).

Dalton, J. E., Keloid resulting from a positive patch test. Arch. of Dermat. **65,** Nr 1, 53. (1952).

Davies, jr. O. G., Chronic granuloma following wound contaemination by Beryllium silicate. U.S. Armed forc. med. J. **3,** Nr 2, 221. (1952).

Dégos et al., Maladie de Darier avec coexistence chronologique de lésions nodulaires de poumons. Ann. de Dermat. **5,** Nr 11/12, 473. (1951).

— et **Dupperat, B.,** Les néoplasies intra-épidermiques. Presse méd. **1951,** Nr 20, 396.

Dupperat et al., Amyloidose lichénoide de la face. Ann. de Dermat. **5,** Nr 11/12, 486. (1951).

Bolgert et al., Porphyrie cutanée congénitale à révélation tardive. Ann. de Dermat. **5,** Nr 11/12, 516. (1951).

Epstein, N. N., Serum lipoproteins and cholesterol metabolism in xanthelasma. Arch. of Dermat. **65,** Nr 1, 70. (1952).

Esnault, F., Lazi-hoffe, Nazi, Aristoffe et jijite. Presse méd. **1951,** Nr 4, 74.

Franke, R., u. **Baumann, R.,** Lymphknotenplasmocytom mit Hautveränderungen. Arch. f. Dermat. **192,** Nr 6, 564. (1951).

Frank, S. B., a. **Weidman, A. J.,** Xanthome disseminatum. An unusual form with patension of Xanthomatous changes in muscles. Arch. of Dermat. **65,** Nr 1, 88. (1952).

Gandy, D. T., Black hairy tongue. Report of a case cured with superficial Roentgen Radiation. Arch. of Dermat. **65,** Nr 1, 97. (1952).

Georg, L. K., Trichophyton tonsurans lingworm. Publ. Health rep. **67,** Nr 1, 53. (1952).

Geradovich, A., Dermatitis gangrenosa infantum. J. of Pediatr. **40,** Nr 2, 228. (1952).

Goldberg, R. C., a. **Chaikoff, J. L.,** Myxedema in the radiothyreoid ectomized dog. Endocrinology **50,** Nr 1, 115. (1952).

Graciansky de, P., et **Stern, E.,** Le rôle des facteurs psychiques dans l'étiologie de quelques dermatoses. Ann. de Dermat. **79,** Nr 1, 5. (1952).

Grund, J. L., Syringocystadenoma papilliferum and nevus sebaceus (Jadassohn) occuring as a single tumor. A.M.A. Arch. of Dermat. **65,** Nr 3, 340. (1952).

Haensch, R., u. **Kaiser, H.,** Ein Fall von Teleangiectasia haemorrhagica hereditaria (Osler). Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 18, 417.

Heintz, R., Peliosis rheumatica (M. Schönlein-Henoch) und diffuse Glomerulonephritis als allergisches Syndrom. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 15/16, 352.

Hirsch, F., Das Heer als diagnostisches Hilfsmittel. Die Heilkunst **1952,** Nr 2, 60.

Horstmann, F., Über den Papillarkörper der menschlichen Hand und seine regionalen Unterschiede. Acta Anat. **14,** Nr 1/2, 23. (1952).

Janke, D., u. **Kalkhoff, K. W.,** Zur Kenntnis der Hautaktinomykose unter Berücksichtigung der Abhängigkeit kutaner Strahlenpilzhaftung von der terminalen Strombahn. Arch. f. Dermat. **193,** Nr 1, 81. (1951).

Kalkhoff, K. W., Über die Sonderstellung des Lupuskarzinoms unter Berücksichtigung der Konsequenzen für Therapie und Prophylaxe. Strahlenther. **86,** Nr 3, 468. (1952).

— Zur Rückbildung des Lupus vulgaris nach ACTH (Cortiphyron). Klin. Wschr. **1952,** Nr 13/14, 330.

Kanof, A., Ehlers-Daulos syndrome. Report of a case with suggestion of a possible causal mechanism. Amer. J. dis. Childr. **83**, Nr 2, 195. (1952). (Hyperadrenocorticismus? Schm.)

Kern, A. B., Bullous eruptions due to pediculosis pubis. A.M.A. Arch. of Dermat. **65**, Nr 3, 334. (1952).

Knobloch, H., Fingernagelwachstum und Alter. Z. Altersforschg **5**, Nr 4, 357. (1951).

Korton, G. W., u. **Gottron, F.**, Cutis laxa. Arch. f. Dermat. **193**, Nr 1, 14. (1951).

Kost, F., Zum Problem der Purpura fulminans. Ann. paediatr. **178**, Nr 4, 228. (1952).

Mallinckrodt-Haupt, A. H., Die Beteiligung innerer Organe bei allergischen Hauterkrankungen. 1. Mitt. Blutbild, Blutsenkung und Takata-Reaktion bei Ekzem. Z. klin. Med. **149**, Nr 2, 108. (1952).

Marnield, M., Primary cutaneous infection with Neisseria gonorrhoea. Amer. J. Syph. **1952**, Nr 1, 88.

Melczer, M., Note concerning the viral etiology of the Neumann's aphthous discabler (Ectodermosis purri-orificialis, Stevens-Johnson disease, Begcot's triple symptom complex, dermatostomatitis): its relation to erythema exsudativum multiforme. Acta med. Hungar. **2**, Nr 2, 217. (1951).

Metson, B. F., a. **Williams, B. K.**, Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type. J. of Pediatr. **40**, Nr 3, 303. (1952).

Montagna, W. et al., Histology and cytochimistry of human skin. I. Metachromasia in the mons pubis. J. Nat. Canc. Res. **12**, Nr 3, 591. (1951).

Morris, G. E., Industrial dermatitis due to contact with brass. New England J. Med. **246**, Nr 10, 367. (1952).

Niemand-Andersen, J., Naevus flammeus tardivus (nach Kälteeinwirkung?). Z. Haut- u. Geschl.-krankh. **1952**, Nr 6, 251.

Noble, J. F. et al., Pigmented nevus of the fingernail matrix. Arch. of Dermat. **65**, Nr 1, 49. (1952).

Nödl, F., Zur Histogenese der Xanthomatose. Arch. f. Dermat. **193**, Nr 2, 176. (1951).

Pelbois, F., et **Rollier**, Erythème polymorphe en cocardes à centres nécrotique. Ann. de Dermat. **1951**, Nr 5, 11/12.

— — (Histologie par Bolgert), Forme pseudokystique d'un lymphadenome cutané. Ann. de Dermat. **1951**, Nr 11/12, 5.

Pfleger, L., u. **Tappeiner, S.**, Über das eosinophile Granulom des Gesichtes. Arch. f. Dermat. **193**, Nr 1, 1. (1951).

— — Das Sanarelli-Shwarzman-Phänomen als Erklärungsversuch unklarer Geschwürsprozesse der Haut. Arch. f. Dermat. **192**, Nr 6, 516. (1951).

Pfeiffer, F. F., u. **Wirtz, H.**, Hypercholesterämische Xanthomatose bei intrahepatischem Verschlußikterus nach Salvarsan. Arch. f. Dermat. **193**, Nr 2, 99. (1951).

Pierquin, J. et al., La radiothérapie dans le traitement de l'angiomatose hémorrhagique familiale. Maladie de Rendu-Osler. Presse méd. **1951**, Nr 35, 733.

Pinkus, H., u. **Shair, H. M.**, Koebner phenomen in lichen nitidus. Arch. of Dermat. **65**, Nr 1, 82. (1952).

Rausch, L., Zum Thema: Purpura Schönlein-Henoch. Bemerkungen zur Arbeit von W. Pribilla. Ärztl. Wschr. H. 4. (1951). Ärztl. Wschr. **1952**, Nr 19, 441.

Reich, H., Zur Diagnose der Toxoplasma durch intravitalen (bioptischen) Nachweis der Parasiten in Hautherden. Med. Wschr. **1952**, Nr 5, 321.

Rübe, Sklerodermie und Sklerose der inneren Organe. (Berl. Path. Ver. 15. 1. 1952.) Zbl. Path. **88**, Nr 10/11, 435. (1952).

Sander, F., u. **Huber, A.**, Ectodermose érosive pluricrificielle bei Poliomyelitis. Arch. Kinderheilk. **144** Nr 1, 69. (1952).

Sanford, H. N. et al., Chronic panniculitis with leucopenia (Weber-Christiansyndrome). Amer. J. Dis. Childr. **83**, Nr 2, 156. (1952).

Siltzbach, L. F., Effects of Cortisone in sarcoidosis. Amer. J. Med. **12**, Nr 2, 139. (1952).

Simon, E., Das Ineinandergreifen von Oberhaut und Lederhaut am Nasenspiegel bei verschiedenen Tieren. Z. Anat. **116**, Nr 1, 52. (1951).

Smithern, D. W., a. **Wood, J. H.**, Xeroderma pigmentosum. An attempt at cancer prophylaxis. Lancet **262**, Vol. I, 19, Nr 6715, 945. (1952).

Spier, H. W., u. **Natzel, R.**, Zur Pathogenese des Zementekzems. I. Zementekzem und Chromatoallergie. Arch. f. Dermat. **193**, Nr 6, 537. (1952).

Spira, L., Riehls Melanosa. Schweiz. med. Wschr. **1952**, Nr 14, 359.

Schaper, G., Familiäres Vorkommen von Ehlers-Danton-Syndrom. Ein Beitrag zur Klinik und Pathologenese. Z. Kinderheilk. **70**, Nr 5, 504. (1952).

Schmidt, W., Können Schußverletzungen eine Psoriasis auslösen? Med. Welt **1952,** Nr 11, 353.
Schuermann, H., Nachtrag zu maligne Tumoren bei Dermatomyositis und progressiver Sklerodermie. Arch. f. Dermat. **193,** Nr 6, 628. (1952).
— Maligne Tumoren bei Dermatomyositis und progressiver Sklerodermie. Arch. f. Dermat. **192,** Nr 6, 575. (1951).
Steppert, A., u. Wolfram, St., Über das Sarkom der Haut. Arch. f. Dermat. **193,** Nr 6, 566. (1952).
Stolowsky, H. J., Kongenitale Hautdefekte beim Neugeborenen. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 12, 463.
Stühmer, A., Subunguale Epidermophytie, Trichophytie und Favus. Eine bisher nicht bekannte Form von Nagelmykosen. Arch. f. Dermat. **193,** Nr 6, 527. (1953).
— Stauungsfolgen an den Unterschenkeln. (Dermatopathia cyanotica Rost und ulcus cruris.) Z. Haut- u. Geschl.krankh. **1952,** Nr 6, 222.
Vilanova, X., Lupus-Erythematodes-Zellen. Arch. f. Dermat. **193,** Nr 6, 598. (1952).
Winer, H. L. et al., Comparative study of histology and cytology in vesiculating eruptions. A.M.A. Arch. of Dermat. **65,** Nr 3, 270. (1952).
Winkler, A., Ulcera cruris bei hämolytischem Ikterus. Klin. Med. **1952,** Nr 2, 83.
Zettel, H., Zur Klinik und Behandlung der Sklerodermie. Bruns' Beitr. **184,** Nr 1, 46. (1952).
Zuschneid, K., Der Chylothorax. Ein Beitrag zur chirurgischen Anatomie und eine Methode zur Röntgendarstellung. Zbl. Chir. **1952,** Nr 15, 609.

Sinnesorgane.

Achan, G. K., Observations on the Eustachian Tube. Acta Soc. med. Upsal. Upsala Läk.för. Förh. **57,** Nr 1/2, 1. (1952).
Amsler, Über verdächtige Iriszysten. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 17, 485.
Belz, Les ultrasons du ophthalmologie. Ann. d'Ocal. **184,** Nr 8, 673. (1951).
Birge, H. L., Ocular aspects of mycotic infection. A.M.A. Arch. of Ophthalm. **47,** Nr 3, 354. (1952).
Blankstein, S. S., Macular pigmentation following maternal rubella. Amer. J. Ophthalm. **35,** Nr 3, 408. (1952).
Borgschulte, F., Ein bis an den Porus acusticus internus reichendes Cholesteatom. H.N.O. **3,** Nr 2, 56. (1952).
Brolin, S. E., Staining of masked lipids in the capsular epithelium of the eye lens. Acta Soc. Med. Upsal. Upsala Läk.för. Förh. **57,** Nr 1/2, 33. (1952).
— a. **Nordström, E.,** A survey of the occurence of phosphatases and of some other properties of the lens capsule epithelium studied in unrolled preparations. Acta Anat. **14,** Nr 1/2, 1. (1952).
Brunner, H., Pathology of otosclerosis. A.M.A. Arch. of Otolaryngol. **55,** Nr 3, 369. (1952).
Busse-Grawitz, P., Die Umwandlung der Hornhautepithelien in leukozytäre Zellen. Graefes Arch. **152,** Nr 2/3, 312. (1951).
Cassady, J. P., Developmental anatomy of nasolacrimal duct. A.M.A. Arch. of Ophthalm. **47,** Nr 2, 141. (1952).
Chavany, J. A. et al., Sur un syndrome de rigidité à prédominance axiale avec perturbation des Automatismus oculo-palpétraux d'origine encéphalite. Presse méd. **1951,** Nr 45, 958. (Histol. Untersuchungen. Schm.)
Chiniara, J., Sur une forme singulière de kérato-conjonctivité. Arch. d'Ophthalm. **12,** Nr 1, 60. (1952).
Cogan, D. F., Clinical and pathological characteristics of radiation cataracts. Arch. of Ophthalm. **47,** Nr 1, 53. (1952).
Descamps, J., Sur l'étiologie du ptérygion et son traitement. Ann. d'Ocul. **1951,** Nr 5, 436.
Desvignes, P., Les cataractes endocriniennes. Presse méd. **1952,** Nr 29, 626.
Druss, J. G., Supernumerary muscle of middle ear. Arch. of Otolaryng. **55,** Nr 2, 206. (1952).
Dunington, J. H., a. Regan, F. F., The effect of sutures and of thrombin upon ocular wound healing. Amer. J. Ophthalmol. **35,** Nr 2, 167. (1952).
Eayrs, J. T., The factors governing the opening of the eyes in the albino rat. J. of Anat. **85,** Nr 4, 330. (1951).
Elloyn, H., Hypertension and the changes in the fundus of the eye. Bull. New York Akad. Med. **1952,** Nr 3, 145.
François, J., La scleromalacie perforante. Annal. d'Ocul. **1951,** Nr 2, 97.
— et **Coffyn, J.,** Angiomatose retino-cerebello-viscérale de von Hippel-Lindau. Annal. d'Ocul. **1951,** Nr 3, 206.
— et **Lambrechts, J.,** Cataracte polaire, postéricura congénitale et évolutive à hérédité dominante. Annal. d'Ocul. **1951,** Nr 5, 423.



François, J., et al., Glaucome chronique simple a hérédité dominante. Annal. d'Ocul. **1951,** Nr 5, 404.
– et **Rabaey, M.,** Localisation histochimique de la phosphatase alcaline dans l'oeil de certains mammifères. Annal. d'Ocul. **1951,** Nr 6, 481.
Goar, F. L., a. **Smith, L. F.,** Rheumatoid nodules of the eye. J. amer. med. Assoc. **148,** Nr 11, 889. (1952).
Goldmann, H., Zur Ätiologie der retrolentalen Fibroplasie. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 381.
Hudelo, A., Astigmatisme et malformations de l'arc maxillaire supérieur. Ann. d'Ocul. **1951,** Nr 6, 522.
Jaffe, N. S., a. **Knie, P.,** True polycoria. Amer. J. Ophthalmol. **35,** Nr 2, 253. (1952).
Ingalls, Ph. A., et al., Malformations induced in mice by maternal anoxia. With particular reference to the problem of retrolestal fibroplasia in man. Amer. J. Ophthalm. **35,** Nr 3, 311. (1952).
Irwine, S. R., a. **Irwine, A. R.,** Lens induced nocitis and glaucoma. Part I. Endophthalmitis phaco-anaphylactica. Amer. J. Ophthalm. **35,** Nr 2, 177. (1952).
Klusmann, Th., Über die traumatische und extrapulmonale metastatische Tuberkulose in Anlehnung an eine Otitis media chronica tuberculosa. Med. Welt **1952,** Nr 19, 663.
Kolcar, D., Zwei atypische Fälle geheilter Cavernosusthrombose. Pract. oto-rhino-laryngol. **13,** Nr 4, 249. (1951).
Laudesman, R. et al., Retinal changes in the toxemias of pregnancy. II. Mild and nerve hypertension, renal disease, and diabetes mellitus. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 16. (1952).
Lawrence, M., a. **Meyer, F. G.,** Effects of oxygen deprivation upon the structure of the organ of Corti. Arch. of Otolaryngol. **55,** Nr 1, 31. (1952).
Lelong, M. et al., La rétinopathie des polmadures (fibroplasie rétrolentale). (Documents iconographiques.) Presse méd. **1951,** Nr 35, 705.
Lempert, J. et al., Structure and function of the cochlear aquaeduct. Arch. of Otolaryngol. **55,** Nr 2, 134. (1953).
Lewith, J. B., et **Lloyd, R. J.,** Endothelial defects. Amer. J. Ophthalm. **35,** Nr 3, 342. (1952).
Mattenci, P., Considérations pathogéniques sur l'hétérochromie irienne de Fuchs. Étude anatomo-clinique de l'iris et des précipités descemétiques. Annal. d'Ocul. **1951,** Nr 5, 385.
Mayer, M., et **Maria, Y.,** Les hémorrhagies rétiniennes du nouveau-né. Bull. féd. Soc. gynéc. etc. (Alger-Tunis 5.–10. 5. 1952.) Gynéc. et Obstétr. **4,** Nr 1, 259. (1952).
Möller, H., Über das Sjogren-Syndrom. Slg. selt. klin. Fälle, Nr 1, 46. Thieme, Leipzig 1952.
Montmollin de, Cl., A propos d'otospongiose. Pract. oto-rhino-larnygol. **13,** Nr 5/6, 313. (1951).
Mygind, S. H., Beiträge zur Physiologie der Flüssigkeitssysteme des Labyrinthes. Arch. Ohr usw. Heilk. u Z. Hals usw. Heilk. **160,** Nr 5, 472. (1952).
Nemetz, Cl. R., Knochenbildung in der Bindehaut. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 10, 182.
Oliver, D., a. **Roberts, W.,** Carcinoma of bulbar conjunctiva following cataract extraction: Report of a case. Arch. of Ophthalm. **47,** Nr 1, 78. (1952).
Pall, H., Betrachtungen zur Physiologie und Pathologie des Glaskörpers. Graefes Arch. **152,** Nr 2/3, 201. (1951).
Perkins, F. W., Implantation cyst of the conjunctiva. Amer. J. Ophthalmol. **35,** Nr 2, 196. (1952).
Pillat, A., Über Auftreten und Verlauf von Aderhautmetastasen bei Brustkrebs des Mannes. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 12/13, 222.
Pohlman, M. F., a. **Ritter, F. F.,** Observations on vitamin deficiencies in an eye, ear, nose and throat clinic of a Japanese prison hospital. Amer. J. Ophthalm. **35,** Nr 2, 228. (1952).
Radnós, M., Contribution to the regulation of intraocular tension. Acta med. Hungar. **2,** Nr 1, 85. (1951).
Redslob, F., La fibroplasie rétrolenticulaire. Annal. d'Ocul. **1951,** Nr 3, 246.
Renard, F. et al., La cicatrisations des plaies de la sclerotique. Arch. d'Ophthalm. **12,** Nr 1, 5. (1952).
– et **Laporte, P.,** Les cataractes congénitales à cristaux. Arch. d'Ophthalm. **11,** Nr 8, 739. (1952).
Robinson, R. L. V., Syphilitic interstitial keratitis after five years of seronegativity: A case report. Amer. J. Syph. **1952,** Nr 1, 92.
Rüedi, L., Über die Funktion der Stria vascularis. Pract. oto-rhino-laryngol. **13,** Nr 5/6, 341. (1951).
Ryan, H., Retrolental fibroplasia. Amer. J. Ophthalm. **35,** Nr 3, 329. (1952).
Sallmann v., L., Experimental studies on early lens changes after roentgen irradiation. III. The effect of X radiation on mitotic activity and nuclear fragmentation of lens epithelium in normal and cysteine-treated rabbits. A.M.A. Arch. of Ophthalm. **47,** Nr 3, 305. (1952).



Saltzman, S. L., a. Caynin, Atypical coloboma of chlorid dysplasia of macula. Report of a case. A.M.A. Arch. of Ophthalm. **47,** Nr 2, 159. (1952).

Sanders, T. E., Pseudoglioma. A clinico pathologic study of 15 cases. Part II. Pathologic classification. Amer. J. Ophthalm. **35,** Nr 2, 197. (1952).

Seifferth, L. B., Das Otoskleroseproblem und die operative Behandlung der Schwerhörigkeit. Med. Welt **1952,** Nr 13, 403.

Sheinmel, A., a. Glasser, F. M., Uncommon compressing lesions of the spinal cord and its membranes. With report of five case. Amer. J. Roentgenol. etc. **67,** Nr 3, 415. (1952).

Shute, C. C. D., Nervous path ways in the developing human labyrinth. J. of Anat. **85,** Nr 4, 359. (1951).

Szewczyk, R. S., Retrolental fibroplasia. Amer. J. Ophthalm. **35,** Nr 3, 301. (1952).

Stankovitch, M., Sarcome des quatres paupières. Arch. d'Ophthalm. **12,** Nr 1, 58. (1952).

Steurer, O., Beitrag zur Schüller-Christianschen Krankheit. H.N.O. **3,** Nr 2, 37. (1952).

Stocker, F. W., Successfull corneal graft in a case of endothelial and epithelial dystrophy. Amer. J. Ophthalm. **35,** Nr 3, 349. (1952).

Strubben, W. H., a. Fermin, H., Atresia of the anolitory canal with report of three cases. Pract. oto-rhino-laryngol. **13,** Nr 2, 65. (1951).

Thonietz, R. W., Painful ear nodule. Arch. of Otolaryngol. **55,** Nr 2, 153. (1952).

Velický, J., et Prabec, Fr., Cornea plana congenita. Annal. d'Ocul. **1951,** Nr 8, 707.

Weekers, R., Considérations sur l'écoulement de l'humeur aquense. Annal. d'Ocul. **1951,** Nr 8, 696.

Worcester, J. T., Corneal transplantation using a corneal cap. Amer. J. Ophthalm. **35,** Nr 3, 357. (1952).

Graaf Woodman, de, Congenital atresia of the auditory canal. Arch. of Otolaryngol. **55,** Nr 2, 172. (1952).

Ziegler, F., Boecksche Krankheit an der Mittelohrschleimhaut. H.N.O. **3,** Nr 3, 73. (1952).

Gerichtliche Medizin und Toxikologie.

Barth, E., Über ein myasthenisches Bild im Gefolge der Anwendung von Thyoclycolsäurederivaten in der Haarpflege (Kaltdauerwelle). Slg. Vergift.fälle. Arch. Toxikol. **14,** Nr 2, 60. (1952).

Bauer, O., Große Rekto-Vaginal-Fistel nach Stuprum und ihre Behandlung. Zbl. Gynäk. **1952,** Nr 10, 397.

Bergstermann, H., Morbus Addison und schwere Schädigung weiterer innersekretorischer Drüsen nach Germaninüberdosierung. Slg. Vergift.fälle. Arch. Toxikol. **14,** Nr 2, 72. (1952).

Böhmer, K., u. Becker, F., Langfristige Schwangerschaft in rechtlicher Beziehung. Med. Klin. **1952,** Nr 4, 100.

Borgmann, W., Die Vergiftung durch ortho-Trikresolphosphat unter besonderer Berücksichtigung der perkutanen Einwirkung. Med. Mschr. **1952,** Nr 5, 281.

Brown, R. L., Sudan Black B in male fertility studies. J. of Labor. a. clin. Med. **39,** Nr 2, 309. (1952).

Brown, T. C., a. Robinson, W. L., Medical identification in the „neuronic" disaster. J. amer. med. Assoc. **148,** Nr 8, 621. (1952).

Büch, O., Massenvergiftung durch Natriumnitrit. Slg. Vergift.fälle. Arch. Toxikol. **14,** Nr 2, 54. (1952).

Bundesen, H. N. et al., Progress in reduction to the health officer and the medical profession. J. amer. med. Assoc. **148,** Nr 11, 907 (1952).

Cohen, B. M., Digitalis Poisoning and its treatment. New England J. med. **246,** Nr 7, 254.

Dahr, P., Praktische Erfahrungen über Schwangerschaftsunterbrechung und Sterilisation bei der familiären Erythoblastose. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952,** Nr 3, 218.

— Fünfzig Jahre AB0-Blutgruppensystem. Münch. med. Wschr. **1952,** Nr 18, Sp. 929.

Dankman, H. S., Industrial exposure to chromates in New York state. A.M.A. Arch. of ind. Hyg. **5,** Nr 3, 229. (1952).

Dettling, J., Der Unfalltod im Kindesalter speziell im motorisierten Straßenverkehr. Schweiz. med. Wschr. **1952,** Nr 15, 377.

Dietrick, A. C. et al., Salicylate intoxication in children. U.S. Armed forc. med. J. **3,** Nr 1, 149. (1952).

Diellel, H. u. a., Vergiftungen mit B, B'-Dichloräthylsulfid. Med. Welt **1952,** Nr 20, 686.

Dolff, C., Ein neues Zeichen zum Nachweis des intrauterinen Fruchttodes, zugleich ein Beitrag zur pränatalen Diagnose der Übertragung. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952,** Nr 3, 244.

Rh-Faktoren. Die klinische Bedeutung des ...Systems. Dtsch. med. Wschr. **1952,** Nr 17, 564.

Fischer, A. E., Subacute mercury poisoning (acrodynia) caused by protiotide of mercury. J. of Pediatr. **40**, Nr 2, 143. (1952).

Föllmer, W., u. **Schmidt, G.**, Die uneheliche Schwangerschaft bei Minderjährigen. Eine soziologische Betrachtung. Med. Welt **1952**, Nr 19, 651.

Gabe, M., Donnés histophysiologiques sur l'intoxication histaminique aigue par voie gastrique. Arch. Mal. Appar. digest. **41**, Nr 1, 10. (1952).

Greiner, H., Über eine medizinale Vergiftung mit Extractum filicis maris aethereum. Med. Klin. **1952**, Nr 19, 645.

— u. **Tentrine, D.**, Untersuchungen über das Rh-Hapten am menschlichen Blutkörperchen. Z. exper. Med. **118**, Nr 3, 230. (1952).

Grundorfer, J., Latent hemolytic disease of the newborn infant. The variable quantitative relationship between the amount of maternal Rh Antibodies and the extent of damage to the Rh positive infant. J. of Pediatr. **40**, Nr 2, 172. (1952).

Hilding, A. C., Syndrome of joint and cartilaginous pathologic changes with destructive irido cyclitis. Comparison with described concurrent eye and joint diseases. Arch. of int. Med. **89**, Nr 3, 445. (1952).

Hirszfeld, L., Über die Genetik serologischer Konflikte zwischen Mutter und Frucht. Schweiz. med. Wschr. **1952**, Nr 12, 303.

Jonath, H., Zur Frage der Intoxikation nach versehentlichem Trinken von Mitigal. Slg. Vergift.-fälle. Arch. Toxikol. **14**, Nr 2, 78. (1952).

Joppich, G., Untersuchungen an Säuglingen mit foetaler Erythroblastose nach totalem Blutaustausch. Österr. Z. Kinderheilk. **6**, Nr 4, 385. (1951).

Karnofsky, D. A., a. **Ringway, L. P.**, Production of injury to the central nervous system of the chick embryo by dead salt. J. of Pharmac. etc. **104**, Nr 2, 176. (1952).

Keup, W., u. **Losse, H.**, Ein Beitrag zur peroralen Chloroformvergiftung. Slg. Vergift.fälle. Arch. Toxikol. **14**, Nr 2, 63. (1952).

Koletzky, S., a. **Christie, J. H.**, Biological effects of radioactive phosphorus poisoning in rats. Amer. J. Path. **27**, Nr 2, 175. (1951).

Lohs, F., u. **Kallee, E.**, Ein neues Verfahren zur colorimetrischen Schnellbestimmung von Pyramidon in Serum. Arch. exper. Path. **214**, Nr 2, 202. (1952).

Markusson, E., Die operativen Aufgaben der Krankheits- und Todesursachenstatistik. Dtsch. Gesdh.wesen **1952**, Nr 12, 377. Material zur Durchführung vergleichender Untersuchungen zwischen klinischen und pathologisch-anatomischen, poliklinischen (ambulanten) und klinischen Diagnosen.

Moeschlin, S., Klinik und Therapie der Vergiftungen. G. Thieme, Stuttgart 1952.

Müller, B., Zur Kostenübernahme von Leichenöffnungen. Med. Welt **1952**, Nr 16, 549.

Munkwitz, W., Nachtrag zur Auswertung von Blutalkoholbefunden. Öffentl. Gesdh.dienst **1951**, Nr 12, 461.

Mc Neil, C., a. **Trentelman, E. F.**, I. Detection of Rh antibodies by polyvinyl pyrrolidone. (P.V.D.) Amer. J. clin. Path. **22**, Nr 1, 77. (1951).

Ostaponicz, G., Exitus nach Lokalanästhesie mit Novocain-Epirusan. Z. ges. inn. Med. **1952**, Nr 4, 183.

Orth, G. W., Einiges über die serologische Kreuzprobe von Bluttransfusionen. Ärztl. Wschr. **1952**, Nr 9, 209; s. auch **Mathes, W.**, S. 211, u. **Eberhard. H.**, S. 212.

Pettenkofer, H. J., Über die Bedeutung der Rhesus-Untergruppen bei Transfusionszwischenfällen. Z. Immun.forschg **109**, Nr 2, 144.

Piédelièvre et al., Étude et identification des restes de Jacques Cartier. Bull. Acad. nat. Méd. Paris **1952**, Nr 7/8, 103.

Perkholz, J., Zur Frage besonderer zerebraler Nebenwirkungen bei Contebenbehandlung. Z. ges. inn. Med. **1952**, Nr 5, 216.

Prokop, O., u. **Schleyer, F.**, Zur Frage der vitalen Reaktion bei Säurevergiftungen. Frankf. Z. Path. **63**, Nr 1, 138. (1952).

Reuss, A., u. **Czermak, H.**, Betrachtungen über die Säuglingsmortalität und -morbidität in Österreich und deren Bekämpfung. Österr. Z. Kinderheilk. **7**, Nr 1/2, 171. (1952).

Ruschitzka, E., u. **Weigl, B.**, Die Häufigkeit der durch Morbus haemolyticus monatorum bedingten Todesfälle in den Jahren 1940–1951 in Wien. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952**, Nr 2, 167.

Salm, H., Todesfall nach einem Abtreibungsversuch mit Movellantabletten. Dtsch. Gesdh.-wesen. **1952**, Nr 2, 50.

Seiffert, P., u. **Brossmer, R.**, Eine Testfleckenmethode zur Bestimmung kleinster Arsenmengen im biologischen Material. Arch. exper. Pharm. **214**, Nr 2, 123. (1952).



Sieberts, H., u. Pothmann, F. J., Zur geburtshilflichen Anzeigestellung bei Neugeborenen-Erythroblastose infolge Rh-Unverträglichkeit. Med. Klin. **1952,** Nr 13, 407.

Speiser, P., u. Kölbl, H., Theorie des Rhesusfaktors und seine klinische Bedeutung. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 8, 133.

— u. **Weigl, B.,** Das Blutfaktorensystem P in der Wiener Bevölkerung (1951), ausgewertet mit einem menschlichen natürlichen Anti-P-Serum. Klin. Med. **1952,** Nr 2, 54.

Symanski, H., Schwere Gesundheitsschädigungen durch berufliche Nitroglycoleinwirkung. Arch. f. Hyg. **136,** Nr 2, 139. (1952).

Schmeisser, A., Gefahren der weißen Quecksilberpräcipitatsalbe. Dtsch. Gesdh.wesen **1952,** Nr 6, 182.

Schmidt, H. W., Zur Frage der toxischen Wirkung von DDT auf den Menschen. Zbl. Path. **88,** Nr 10/11, 409. (1952).

Schmitz, K. L., Ein Berechnungsbeispiel für biologische Zeitabschnitte. Schwangerschaftsdauer und somatometrische Längsachse. Arch. Gynäk. **181,** Nr 3, 376. (1952).

Schuberth, G., Beitrag zum Problem der Ausscheidung der Blutgruppensubstanz in den Sekreten. Ärztl. Wschr. **1952,** Nr 15/16, 367.

Schultz, J. H., Zur Psychologie des Selbstmordes. (Selbstvernichtung als Kampf gegen körperliches Leiden.) Nervenarzt **1952,** Nr 2, 67.

Schwarzacher, W., Zur Frage des Operationsrechtes. Wien. klin. Wschr. **1952,** Nr 12/13, 225.

Schweitzer, H., Tödliche Saponinvergiftung durch Genuß von Roßkastanien. Med. Klin. **1952,** Nr 20, 683.

— Vergiftungen durch Gase. Mschr. Unfallheilk. **1952,** Nr 4, 97.

Staemmler, M., Fetale Infektionen. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1952,** Nr 4, 301.

Stewart, H. L., Duration of pregnancy and postmaturity. J. amer. med. Assoc. **1952,** Nr 13, 1079.

Stuhlfaut, C., u. Jung, F., Vergiftung mit Lorcheln (Helvella esculenta). Slg. Vergift.fälle. Arch. Toxikol. **14,** Nr 2, 86. (1952).

Voigt, G., Über Leichenzerstückelung in der jungen Bronzezeit (Untersuchungen an Funden des Höhlendorfes bei Bad Frankenhausen). (Med. wiss. Ges. theor. Med. Thüringen 20. 11. 1950.) Dtsch. Gesdh.wesen **1952,** Nr 10, 357.

Waßner, H. J., Natriumzitrat-Intoxikation als Ursache von Transfusionsschaden. Zbl. Chir. **1952,** Nr 13, 513.

Weed, L. A., The isolation of pathogens from embalmed tissues. Staff. meet. Mayo clin. **27,** Nr 7, 124. (1952).

Wedemeyer, F. W., Vergiftungen mit Glyzerinersatz (Äthylenglycol) nach rektaler Applikation bei 3½jährigem Kind. Slg. Vergift.fälle. Arch. Toxikol. **14,** Nr 2, 56. (1952).

Weiss, A. G., et Hollander, L., Accident mortal provoqué par des faibles doses de dicumarol. Presse méd. **1951,** Nr 28, 584.

Weissner, G., Die medizinisch angezeigte Schwangerschaftsunterbrechung in der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes. Med. Welt **1952,** Nr 19, 666.

Wiener, A. S. et al., Studies in Rh sensitization. V. Importance of the titer of Rh antibodies in the sensitized pregnant Rh negative woman for prognosis. Amer. J. Obstetr. **63,** Nr 1, 6. (1952).



